

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BILDUNG VON
BENZIDINDERIVATEN
IN DER PHARMAZEUTISCHEN ANALYTIK

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Bergen

aus Celle

Berlin 1973

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BILDUNG VON
BENZIDINDERIVATEN
IN DER PHARMAZEUTISCHEN ANALYTIK



INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Bergen

aus Celle

Berlin 1973



1. Gutachter : Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter : Prof. Dr. H. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung : 3. 4. 1973

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen
Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung
und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse
durchgeführt.

Für seine Hinweise und stete Bereitschaft zur
Diskussion danke ich sehr herzlich.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung und Problemstellung	6
2. Oxidation von Indolinderivaten	9
3. Oxidation von N,N-Dialkylierten Anilinen	30
4. Oxidation von N-Alkylierten Aniliden	48
5. Oxidation von N-Heterocyclischen Phenylaminen	52
6. Oxidation von N-Heterocyclischen Phenylamiden	61
7. Oxidation von Benzoheterocyclen	62
8. Elektrochemische Oxidation	64
9. Über Spezifität und Reaktionsmechanismus der oxidativen Dimerisierung	67
10. Anwendung der Farbreaktion zur quantitativen Bestimmung von Arzneimitteln	75
11. Tabellarische Aufstellung der UV-Maxima	78
12. Zusammenfassung	80

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	84
--	----

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung und Problemstellung

Farbreaktionen haben in der analytischen Chemie eine hervorragende Bedeutung, da sie sich infolge geringen Material- und Zeitaufwandes sowie großer Empfindlichkeit ausgezeichnet zur Identifizierung und Charakterisierung von Substanzen und ganzen Substanzgruppen eignen. So bedienen sich sämtliche Pharmacopöen bei den Identitätsproben der meisten in ihnen enthaltenen Arzneimittelmonographien dieser Nachweismethode.

Bei einer kleinen Gruppe von Substanzen führt man eine Farbreaktion mit Oxidationsmitteln im sauren Milieu durch. Als Oxidationsmittel kommen hierbei unter anderem Kaliumdichromat, Kaliumhexacyanoferrat-3, Cer-4-sulfat und Eisen-3-chlorid zur Anwendung.

Substanzen dieser Gruppe, bei denen die Oxidationsreaktion bereits auf ihren Mechanismus hin untersucht wurde, sind N,N-Dimethylanilin ¹⁾, die Antihistamine Antergan[®], Luvistin[®] und Soventol^{®2)}, das Strychnin ³⁾ und aus der Reihe der Phenothiazine das Casantin^{®2)}. Allen diesen Substanzen ist das Grundgerüst eines dialkylierten Anilins mit freier p-Stellung gemeinsam. Die Reaktion beruht auf einer Dimerisierung in p-Stellung zum Anilinstickstoff, wobei die jeweiligen dimeren Verbindungen auch bereits isoliert werden konnten. Dieses war selbst beim Strychnin mit seiner auf den ersten Blick außergewöhnlichen Struktur möglich. Der bis=

1) V. Sterba, Z. Sagner, M. Matrká, Collect. czechoslov. chem. Commun. 30 , 2477 (1965)

2) K. Rehse, G. Dreke, Arch. Pharmaz. 304 , 266 (1971)

3) K. Rehse, Arch. Pharmaz. 303 , 518 (1970)

her postulierte Reaktionsmechanismus sei hier in allgemeiner Formulierung dargelegt (Abb. 1).

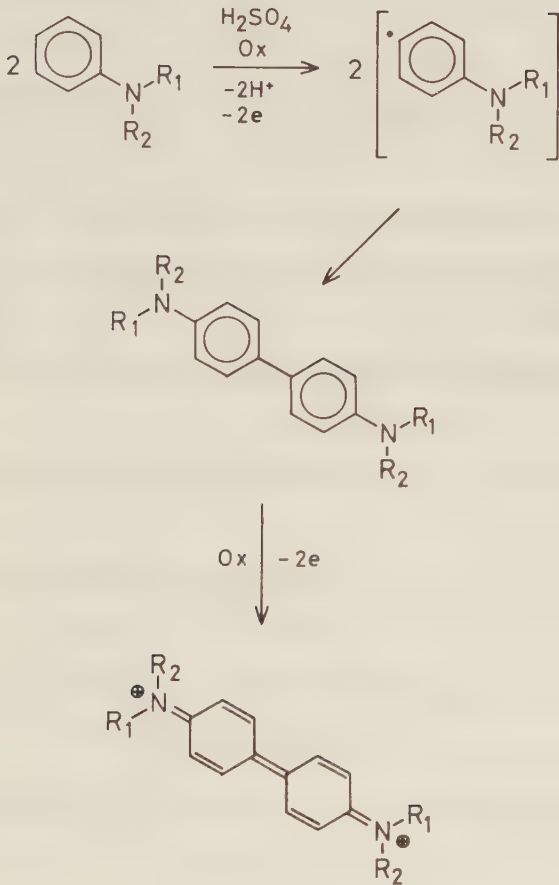


Abb. 1: Reaktionsmechanismus bei der Oxidation von Dialkylanilinderivaten

Nach Bildung zweier Dialkylanilinradikale dimerisieren diese unter Bildung des Bi-dialkylanilins. Es tritt jedoch sofort eine weitere Oxidation zu dem entsprechenden Bikation ein, das gleichzeitig das mehr oder weniger stabile, farbige Endprodukt der Oxidation darstellt.

Hieraus ergaben sich folgende Fragen:

- a) Läßt sich der an Hand weniger Beispiele postulierte Mechanismus verallgemeinern.
- b) Aus welchen Strukturelementen läßt sich ein gleichartiger Reaktionsablauf und damit die Anwendung für eine analytisch brauchbare Farbreaktion ableiten.
- c) Kann der Mechanismus durch bisher nicht angewandte Nachweismethoden abgesichert werden.
- d) Welche Schlußfolgerungen lassen sich für die Spezifität derartiger Farbreaktionen ziehen.
- e) Stellen diese Farbreaktionen eine Methode zur quantitativen Bestimmung dar.
- f) Gibt es eine Möglichkeit, den positiven oder negativen Reaktionsverlauf aus physiko-chemischen Parametern abzuleiten.

Die Klärung dieser Fragen soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden.

2. Oxidation von Indolinderivaten

Ausgangspunkt der Untersuchungen war eine Reihe von Indolinderivaten, allen voran das Ajmalin (3), das wegen seiner antiarrhythmischen Wirkung arzneiliches Interesse besitzt. Da sich jedoch bei der Bearbeitung herausstellte, daß die Aufarbeitung der Reaktionsfolgeprodukte um so schwieriger ausfiel, je höher das Molekulargewicht der betreffenden Ausgangssubstanz war, führte ich zu Beginn die Reaktion mit der Modellsubstanz N-Methylindolin durch, die als Grundkörper im Ajmalin enthalten ist.

Die prinzipiellen Arbeitsgänge bei der Umsetzung von Indolinderivaten mit Oxidationsmitteln sind in Tabelle 1 schematisch angegeben.

-
- a Lösung der Substanz
 - b Oxidation
 - c Fällung des Farbstoffes
 - d Reduktion des Farbstoffes
 - e Lösen des reduzierten Farbstoffes
 - f Alkalisieren der Lösung
 - g Extraktion
-

Tabelle 1: Aufarbeitungsschema für Indolinderivate

Das entsprechende Indolinderivat wird in 50%iger Schwefelsäure gelöst.

Nach der Oxidation mit einem der in Tabelle 2 genannten Oxidationsmittel schließt sich die Ausfällung des gebildeten Farbstoffes an. Dieses ist

der schwierigste Schritt, da kein allgemeines in allen Fällen brauchbares Verfahren angegeben werden kann (siehe Tabelle 2). Die Fällung ist jedoch nötig, um eine Abtrennung von unumgesetztem Ausgangsprodukt zu erreichen und erspart so schwierige chromatographische Trennungen nach der Extraktion g.

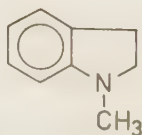
Tabelle 2 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten von Lösungsmittel, Oxidationsmittel und Fällungsmittel, die im Verlaufe dieser Arbeit zur Anwendung gelangen.

Die Alkalisierung erfolgt einheitlich mit 40%iger Natronlauge und die Extraktion mit Chloroform.

	Lösungsmittel	Oxidationsmittel	Fällungsmittel
1	H ₂ SO ₄ 50%	K ₃ [Fe(CN) ₆]	Aceton
2	H ₂ SO ₄ 50%--Eisessig	K ₃ [Fe(CN) ₆]	Aceton
3	H ₂ SO ₄ 50%--Aceton	K ₃ [Fe(CN) ₆]	10% SnCl ₂ - HCl konz.
4	H ₂ SO ₄ 50%	K ₃ [Fe(CN) ₆]	10% SnCl ₂ - HCl konz.
5	H ₂ SO ₄ 50%	K ₃ [Fe(CN) ₆]	Eisessig
6	H ₂ SO ₄ 50%	K ₂ Cr ₂ O ₇	10% SnCl ₂ - HCl konz.
7	Eisessig	K ₃ [Fe(CN) ₆]	H ₂ SO ₄ 50%

Tabelle 2: Variation von Lösungs- Oxidations- und Fällungsmitteln

2.1. N-Methylindolin



N-Methylindolin (1) stellte ich nach einer Vorschrift von Behringer ⁴⁾ aus Indolin und Methyljodid in verdünnter Natronlauge her.

Bei der Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln entsteht eine rote Färbung (480 nm in 50%iger H_2SO_4). Oxidation und Aufarbeitung erfolgte nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 6.

Die so erhaltene Substanz ergibt im IR-Spektrum eine Verschiebung der Bande der Ausgangssubstanz von 735 cm^{-1} auf 790 cm^{-1} bei dem Oxidationsprodukt. Bandenlagen im Bereich unter 900 cm^{-1} sind den C-H "out-of-plane" γ -Schwingungen des Aromaten ^{5) 6)} zuzuordnen, wobei die Frequenz durch die Zahl benachbarter Wasserstoffatome am Ring bestimmt wird. Je höher die Frequenz der absorbierten Strahlung ist, um so größer ist die Substitution des Aromaten.

Das aromatische Strukturelement des Folgeproduktes muß also stärker substituiert sein, als das der Ausgangssubstanz.

Im Elektronenspektrum zeigt sich eine bathochrome Verschiebung um 54 nm, was auf eine Verlängerung des konjugierten Systems hindeutet.

Im Kernresonanzspektrum (Abb. 2) kann man eine Verringerung der Anzahl aromatischer Protonen gegenüber den anderen Protonen des Spektrums um eins feststellen. Statt eines komplizierten Aufspaltungsmusters für vier aromatische Protonen sind zwei verschiedene Signale für drei Protonen vor-

4) H. Behringer, P. Duesberg, Chem. Ber. 96, 379 (1963)

5) D. H. Williams, I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968 S. 69

6) H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie Verlag Chemie, Weinheim 1960 S. 276

handen, wobei ein komplexes Signal für zwei Protonen bei $\delta = 7,3$ ppm und ein Dublett bei $\delta = 6,53$ ppm für ein Proton erscheint. Eine isolierte o-Kopplung, wie sie mit 9 Herz gefunden wird, kann jedoch nur auftreten, wenn der Aromat in 5- oder 6-Stellung substituiert ist. Die Substitution in 6-Stellung ist aber auszuschließen, da sich dann das Proton mit der o-Kopplung am C-4 befinden müßte. Da dieses Proton aber m-ständig zum Stickstoff ist, kann es nicht wie hier bei höchstem Feld auftreten. Es muß sich also um eine Substitution in 5-Stellung handeln.

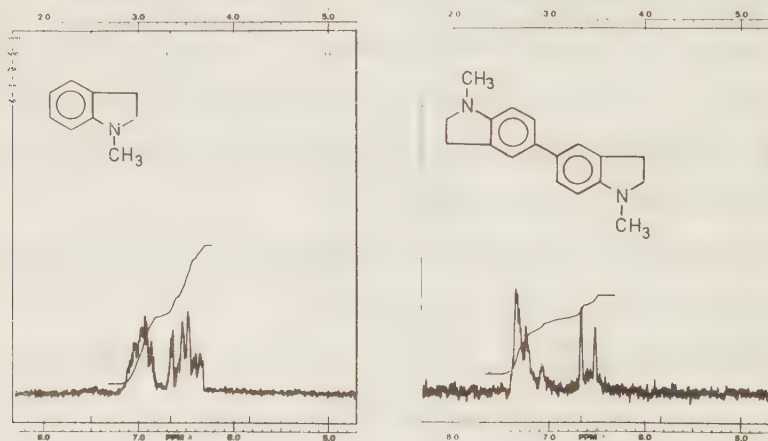
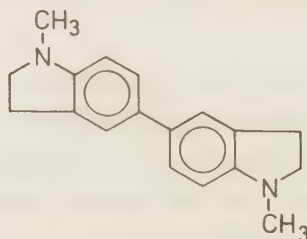


Abb. 2: NMR-Spektrum von 1 und 2 (in Aceton- d_6)

Das Massenspektrum registriert bei der Massenzahl 264 m/e das Molekölion.

Diese Massenzahl entspricht dem Molekulargewicht des Dimeren (2).



Da die Substitution am Aromaten durch IR- und Kernresonanzspektrum bewiesen ist, muß bei der Oxidation von N-Methylindolin eine Dimerisierung in 5-Stellung stattgefunden haben.

Der massenspektrometrische Abbau von 2 (Abb. 3) unterstützt diese These. Beim N-Methylindolin wird im ersten Abbauschritt ein Produkt von 15 Masseneinheiten abgespalten, was wohl aus dem Verlust der Methylgruppe resultiert. Der beim Oxidationsprodukt auftretende zweimalige Verlust von 15 Masseneinheiten kann folglich nur eintreten, wenn zwei Methylgruppen im Molekül vorhanden sind.

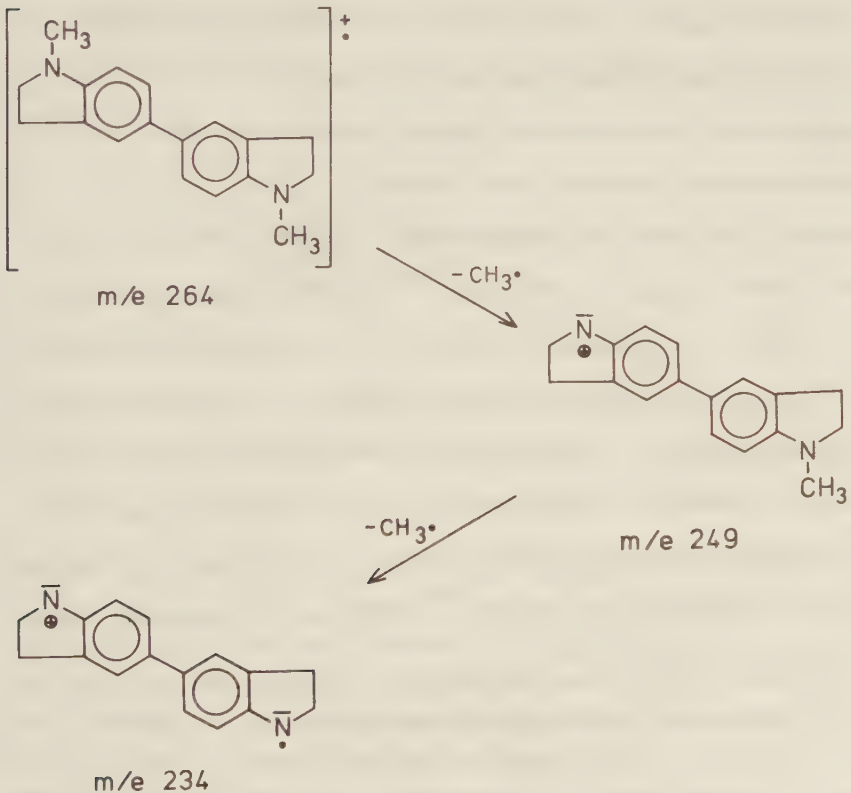
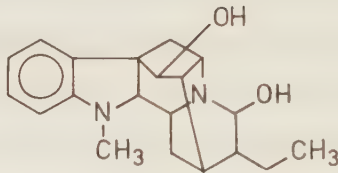


Abb. 3: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 1

2.2. Ajmalin

Die Vermutung lag nun nahe, daß auch bei der Oxidation des Ajmalin (3) eine Dimerisierung eintritt.



3

Ajmalin ist neben Reserpin das wohl bekannteste der zehn Alkaloide der Apocynaceae *Rauwolfia serpentina* Benth. Bis 1956 wurde das Ajmalin als unwirksame Begleitsubstanz des Reserpins angesehen, als Arora ⁷⁾ die adrenolytische, antiarrhythmische Wirkung feststellte und dem Ajmalin zur Anwendung in der ärztlichen Praxis verhalf.

Farbreaktionen wurden wie mit allen anderen *Rauwolfia* Alkaloiden auch mit Ajmalin durchgeführt. Van Itallie ⁸⁾, der 1932 unabhängig von Siddiqui ⁹⁾ das Ajmalin isolierte, oxidierte es mit verschiedenen Oxidationsmitteln im Lösungsmittel Schwefelsäure. So erhielt er mit Kaliumnitrat eine intensive Rotfärbung, mit Kaliumdichromat bei von Siddiqui isoliertem Ajmalin Grünfärbung, bei selbst isoliertem jedoch Rotfärbung und mit Cer-4-oxid ebenfalls Rotfärbung. Raymond-Hamet ¹⁰⁾ erzielte allein mit Salpetersäure eine rote Farbe, und Hofmann ¹¹⁾ erhielt bei der Umsetzung mit Kel-

7) R. Arora, J. Pharmacol.exp. Therapeut. 117, 62 (1956)

8) L. van Itallie, A. Steenhauer, Pharmac. Weekbl. 69, 334 (1932)

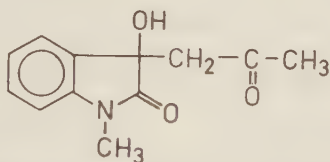
9) R. Siddiqui, J. Indian chem. Soc. 8, 667 (1931)

10) M. Raymond-Hamet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 229, 1165 (1949)

11) A. Hofmann, Helv. chim. Acta 37, 314 (1954)

lers Reagenz (Eisen-3-chlorid haltiger Eisessig / konzentrierte Schwefelsäure) eine hellgelbe Färbung. Auch andere Farbreaktionen, wie z.B. die Umsetzung mit Fröhdes Reagenz ⁸⁾ und die Reaktion nach Mayer ¹²⁾, zeigten bei der Anwendung am Ajmalin positive Ergebnisse. Vermutungen über den Reaktionsablauf wurden bis heute nicht geäußert, abgesehen davon, daß Siddiqui ¹³⁾ bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Ajmalin die Bildung von Trinitroajmalin feststellte. Auf der Basis dieser Reaktion führte Shah ¹⁴⁾ spektrophotometrische Bestimmungen zur quantitativen Analyse des Ajmalin durch.

Eine weitere Oxidationsreaktion wurde von Robinson ¹⁵⁾ mit Kaliumpermanaganat in Aceton durchgeführt. Er erhielt bei dieser Reaktion das N-Methylisatin-aceton (4).



4

Der einzige Hinweis auf den näheren Ablauf der Reaktion mit Oxidationsmitteln findet sich bei Anet ¹⁶⁾, der von einer für alkylierte Aniline mit freier p-Stellung typischen Reaktion spricht.

Ich arbeitete Ajmalin nach dem in Tabelle 1 angegebenen Schema unter Ver=

12) M. Roland, J. Pharmac. Belgique 14, 347 (1959)

13) S. Siddiqui, R. H. Siddiqui, J. Indian chem. Soc. 12, 37 (1953)

14) R. A. Shah, N. Fatima, R. Rehana, Analytica chim. Acta 30, 576 (1964)

15) R. Robinson, Angew. Chemie 69, 44 (1957)

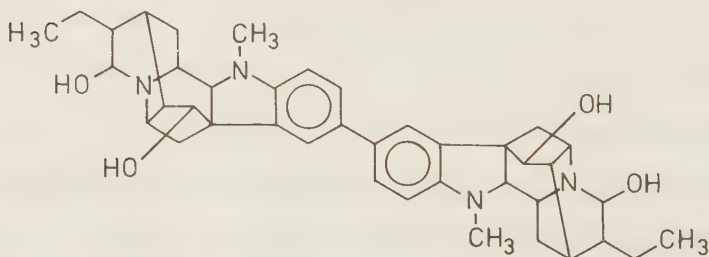
16) F. Anet et al., J. chem. Soc. (London) 1954, 1242

wendung der Variation 1 aus Tabelle 2 auf.

Im Elektronenspektrum der erhaltenen Substanz ist eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 23 nm festzustellen.

Im Kernresonanzspektrum, das wegen der hohen Zahl von 26 Protonen sehr unübersichtlich ist, kann man bei der Integration eine Verringerung der aromatischen Protonen feststellen, was wiederum auf eine vermehrte Substitution am Aromaten hinweist.

Den Beweis der Dimerisierung liefert erneut das Massenspektrum, das als Molekülion die Massenzahl 650 anzeigt, die dem um zwei Masseneinheiten verringerten doppelten Molekulargewicht entspricht. In Analogie zum N-Methylindolin kann man davon ausgehen, daß das Ajmalin in p-Stellung zum Stickstoff dimerisiert (5).

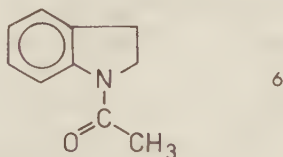


5

2.3. N-Acetylindolin

Nach dieser Feststellung ergab sich nun die Frage, inwieweit Veränderungen am Indolin Grundgerüst die Farbreaktion beeinflussen können. Aus diesem Grunde wollte ich das Grundgerüst direkt durch Einführung einer Acetylgruppe

am Stickstoff verändern, wobei N-Acetylindolin (6) die geeignete Modellsubstanztz war, und Veränderungen an der Peripherie des Indolingerüsts durch O-Acylierung des Ajmalins durchführen.



N-Acetylindolin stellte ich aus Indolin und Acetanhydrid her. Es ergab mit verschiedenen Oxidationsmitteln eine tief violette Farbe (556 nm in 50%iger H_2SO_4). Ich arbeitete N-Acetylindolin nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 1 auf.

Im IR-Spektrum der erhaltenen Substanz tritt eine Veränderung im Bereich von 800 cm^{-1} ein: die starke Absorptionsbande der Ausgangssubstanz bei 760 cm^{-1} wird um 60 cm^{-1} auf 830 cm^{-1} verschoben, was eine Substitution am Aromaten vermuten läßt.

Das Kernresonanzspektrum weist eine Verringerung der Protonenzahl im aromatischen Bereich um eins auf.

Im Massenspektrum (Abb. 5) gibt das Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau (Abb. 4) ist durch die zweimalige Abspaltung von Keten gekennzeichnet, was nur durch die Anwesenheit zweier Acetylgruppen im Molekül zu erklären ist. Diese Abbauschritte werden durch die Anwesenheit des jeweils entsprechenden metastabilen Peaks untermauert.

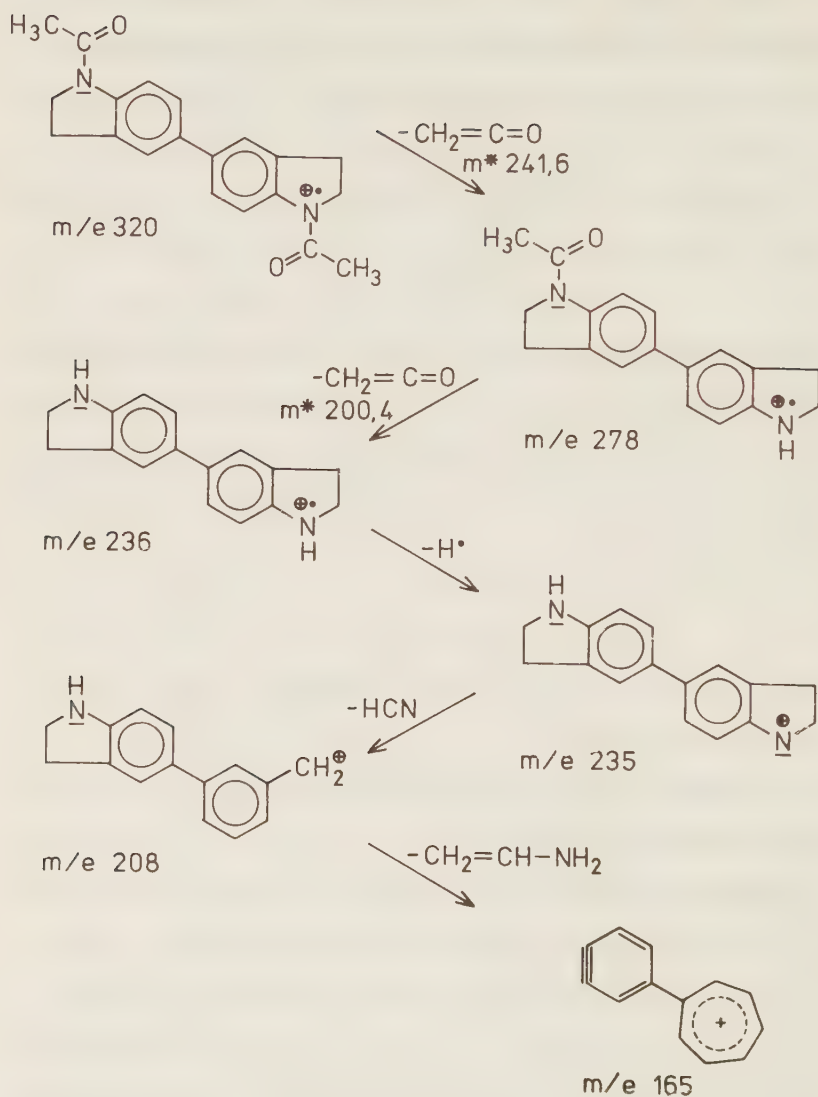


Abb. 4: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 6

m^*	m_1	m_2	$m_1 - m_2$
241,6	320	278	42
200,4	278	236	42

Der weitere Abbauweg kann so formuliert werden, daß zunächst ein Wasserstoffradikal abgespalten wird, und man zum Bruchstück 235 m/e kommt. Hieran schließt sich die Eliminierung eines Moleküls HCN an, so daß sich das Bruchstück 208 m/e ergibt, aus dem anschließend ein Molekül Aminoäthylen abgespalten wird. Man erhält so ein Dehydrophenyl-Tropylumion mit der Masse 165.

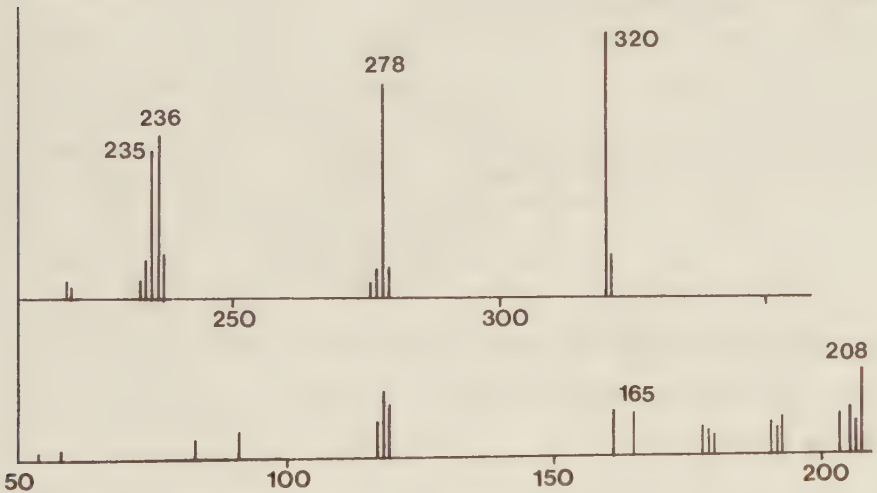


Abb. 5: Massenspektrum des Dimeren aus 6

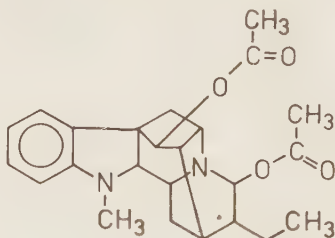
Aus diesen Befunden läßt sich der Schluß ziehen, daß bei der Oxidation des N-Acetylindolins eine Dimerisierung stattfindet. Wie beim Ajmalin kann jedoch wegen mangelnder Aussagekraft des Kernresonanzspektrums keine definitive Angabe über den Ort der Dimerisierung gemacht werden.

Die Farbvertiefung bei der Oxidation von N-Acetyljindolin gegenüber N-Methylindolin läßt sich durch die Verlängerung des konjugierten Systems erklären.

Nachdem sich also ergeben hatte, daß die N-Acylierung des Indolins keinen Einfluß auf das Zustandekommen der Oxidationsreaktion sondern nur auf die Farbtiefe nimmt, stellte sich die Frage, ob nach der O-Acylierung des Ajmalins die gleiche Aussage zu machen ist.

2.4. O,O-Diacetyljajmalin

Ich stellte O,O-Diacetyljajmalin (7) nach einer modifizierten Vorschrift von Anet¹⁶⁾ aus Acetanhydrid und Ajmalin her.



7

Die Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln war auch hier möglich, jedoch trat im Vergleich zum Ajmalin keine Farbvertiefung ein (513 nm in 50%iger H_2SO_4).

Ich isolierte den Farbstoff nach Tabelle 2 Variation 1 und arbeitete ihn nach Tabelle 1 auf.

Das IR-Spektrum der isolierten Substanz zeigt eine Bandenverschiebung von 750 cm^{-1} auf 800 cm^{-1} , was wieder einer vermehrten Substitution des Aromaten entspricht.

Das Kernresonanzspektrum zeigt eine Verringerung der Anzahl aromatischer Protonen.

Das Massenspektrum gibt das Molekulargewicht des Dimeren als Molekülion an. Auch hier läßt sich der massenspektrometrische Abbau verfolgen (Abb. 6). Aus dem Molekülion werden nacheinander zwei Molekeln Keten abgespalten. Da es aber möglich ist, daß schon aus einem O,O-Diacetylajmalin Molekül zwei Ketengruppen abgespalten werden, untersuchte ich auch den massenspektrometrischen Abbau der Ausgangssubstanz. Hierbei stellte sich heraus, daß anfangs lediglich ein Molekül Keten abgespalten wird. Es muß sich folglich bei dem Oxidationsprodukt um das Dimere (8) handeln, wobei wieder wegen mangelnder Aussage des NMR-Spektrums in Analogie zum N-Methylindolin die Dimerisierung in p-Stellung angenommen werden kann.

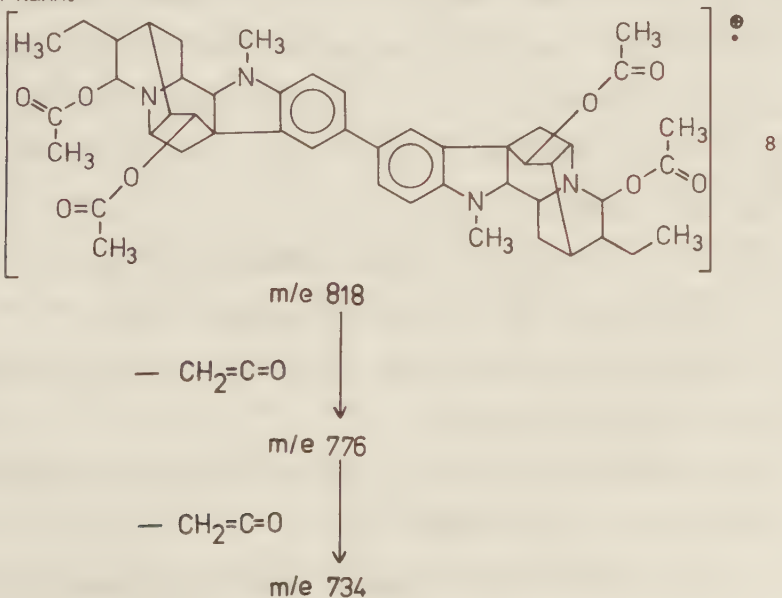


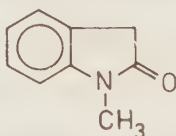
Abb. 6: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 7

Veränderungen am Stickstoff des Indolin Grundgerüsts, sowie im weiteren System des Ajmalins, haben also keinen Einfluß auf das Zustandekommen der Oxidationsreaktion.

Es stellte sich nun die Frage, ob oder inwieweit die Substitution in 1,2- bzw in 1,2- und 3-Stellung des Indolins zu einer Beeinträchtigung der Reaktion führen können.

2.5. N-Methyloxindol

Ich untersuchte als erste Modellsubstanz das N-Methyloxindol (9).



9

Bei der Oxidation dieser Substanz zeigte sich, daß keine einheitliche Farbe zu erzielen war, sondern daß die anfangs rote Farbe (522 nm in 50%iger H_2SO_4) in ein tiefes Blau (623 nm in 50%iger H_2SO_4) umschlug, das für längere Zeit beständig war. Aus dieser Tatsache ergab sich die Notwendigkeit, beide Farbstoffe zu isolieren.

Der rote Farbstoff konnte bei schneller Aufarbeitung im Eisbad nach Tabelle 2 Variation 6 isoliert und nach Tabelle 1 aufgearbeitet werden.

Das erhaltene Reaktionsprodukt zeigt im IR-Spektrum eine Verschiebung der Bande von 750 cm^{-1} auf 800 cm^{-1} .

Im Kernresonanzspektrum ergibt sich eine Verringerung der Protonen im aromatischen Bereich um ein Proton.

Das Massenspektrum (Abb. 7) gibt als Molekülion das Molekulargewicht

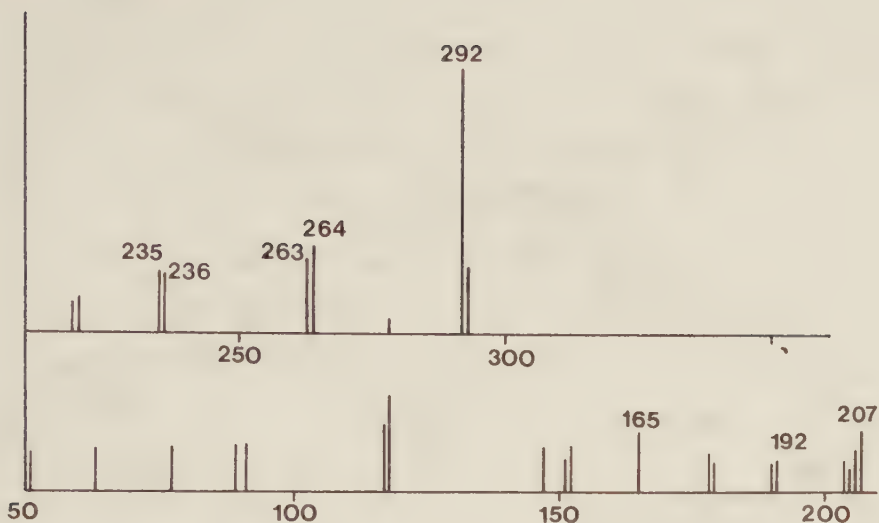


Abb. 7: Massenspektrum des Dimeren aus 9

der dimeren Verbindung an. Beim massenspektrometrischen Abbau sind zwei Wege realisiert. Beim ersten Weg (Abb. 8) werden nacheinander zwei Moleküle Kohlenmonoxid abgespalten. Man kommt so vom Molpeak mit m/e 292 zu den Bruchstücken m/e 264 und m/e 236. Anschließend wird ein Molekül Methylenimin abgespalten, und man erhält das Bruchstück m/e 207. Nach dem Verlust eines Methylradikales gelangt man zum Bruchstück m/e 192 und nach der Abspaltung von HCN zu dem beim Abbau aller dimeren Indolinderivate charakteristischen Dehydro-phenyl-tropyliumion mit der Masse 165. Beim zweiten Abbauweg (Abb. 9) wird nach der Abspaltung eines Moleküls Kohlenmonoxid ein Wasserstoffradikal eliminiert, und man kommt zu dem Bruchstück m/e 263. Nach Verlust eines Moleküls HCN - Bruchstück m/e 236 - wird erneut ein Wasserstoffradikal zum Bruchstück m/e 235 eliminiert. Nach

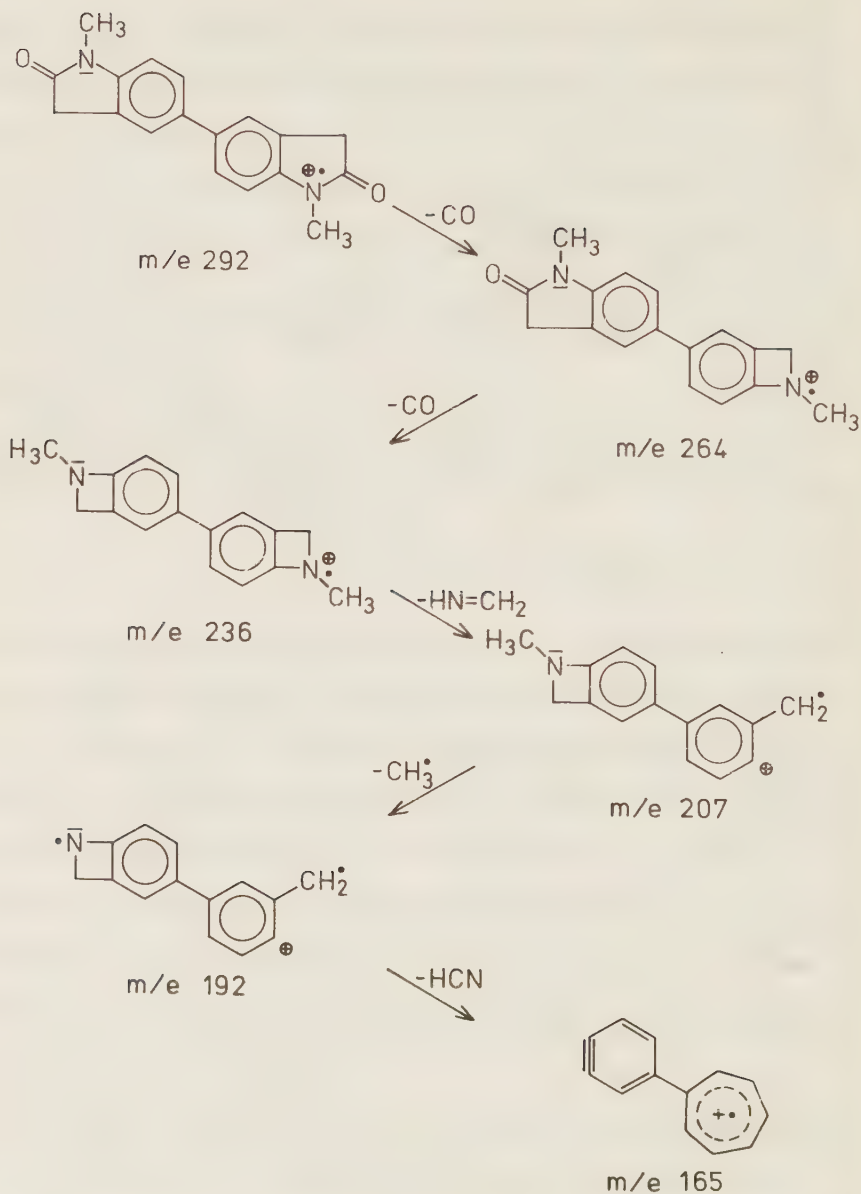


Abb. 8: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 9 (Weg 1)

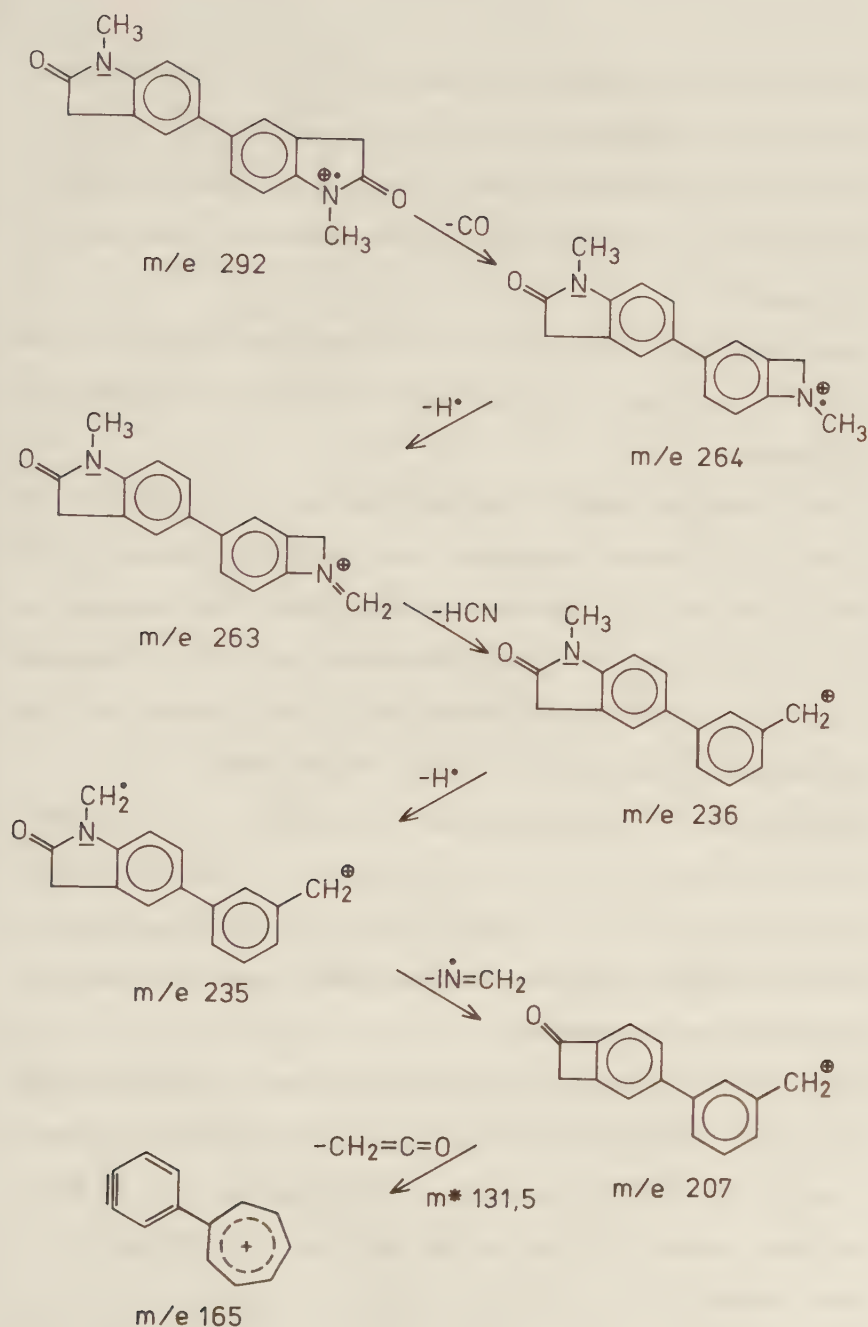


Abb. 9: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 9 (Weg 2)

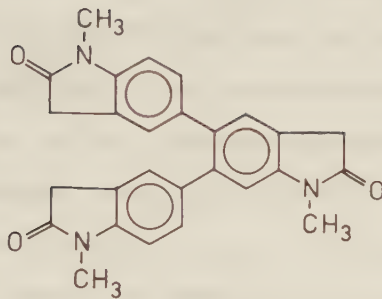
der Abspaltung eines Methyleniminradikals zum Bruchstück m/e 207 wird ein Molekül Keten abgespalten, und man kommt auch auf diesem Wege zu oben genanntem Dehydro-phenyl-tropyliumion. Die Richtigkeit des letzten Abbauschrittes wird durch die Anwesenheit des metastabilen Peaks bei m/e 131,5 bestätigt.

Die erhaltenen Daten aus IR- NMR- und Massenspektrum lassen den Schluß zu, daß bei der Oxidation von N-Methyloxindol primär die dimere Verbindung entsteht.

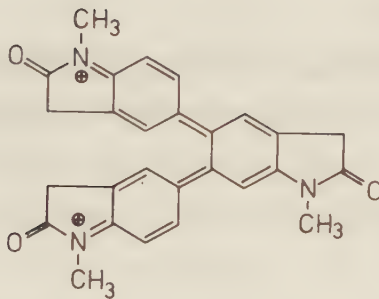
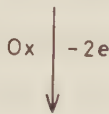
Um die Struktur des zweiten Farbstoffes aufzuklären, oxidierte ich N-Methyloxindol bis zur intensiven Blaufärbung. Da es jedoch nicht möglich war, den Farbstoff durch Fällung zu isolieren, mußte die gesamte Reaktionslösung mit der noch darin befindlichen unumgesetzten Ausgangssubstanz weiterverarbeitet werden. Ich erhielt ein Substanzgemisch, das chromatographisch aus Ausgangssubstanz, Dimerem und einer dritten Substanz bestand.

Das Massenspektrum zeigte oberhalb des Molekülpeaks des Dimeren noch zwei Massenpeaks, und zwar bei m/e 318 und m/e 437. Bei der Massenzahl 437 könnte es sich um ein trimeres Produkt (10) handeln, womit auch die durch eine Verlängerung des konjugierten Systems bedingte Farbvertiefung nach blau zu erklären wäre.

Bei der Untersuchung der Frage, ob die Farbigkeit bei der Oxidation auf die Bildung von Radikalen zurückzuführen ist, wurde durch ESR-Messungen festgestellt, daß Radikale in der farbigen Oxidationslösung nur in so geringem Maße vorhanden sind, daß sie nicht den Grund für die Farbigkeit darstellen können.

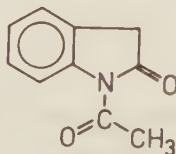


10



2.6. N-Acetyloxindol

Bei der Oxidation des N-Acetylindolins trat gegenüber N-Methylindolin lediglich eine Farbvertiefung von 480 nm nach 556 nm auf, die Oxidationsreaktion war jedoch möglich. Ich wollte nun untersuchen, ob N-Acetyloxindol (11) als Diamid ebenfalls noch zu einer Farbreaktion befähigt ist.

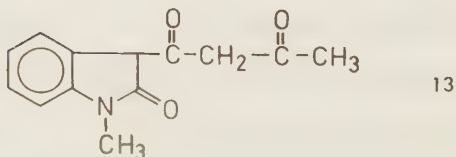
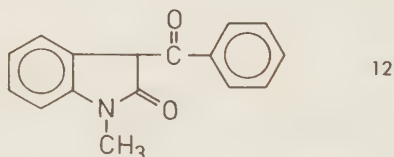


11

Ich stellte N-Acetyloxindol durch Kochen von Oxindol mit Acetanhydrid her. Suida ¹⁷⁾ stellte fest, daß sich N-Acetyloxindol mit Laugen und Säuren zu Oxindol umsetzt. Es ergab sich also die Frage, ob die Oxidationsreaktion in Konkurrenz zur Säurespaltung eintritt, oder ob sie ganz verhindert wird. Bei dem Versuch der Oxidation von N-Acetyloxindol tritt keine Färbung auf, so daß die sofortige Zerstörung des Moleküls wahrscheinlich ist. Aus der Oxidationslösung ließ sich eine Substanz isolieren, die den gleichen Schmelzpunkt wie Oxindol hatte. Durch Massen- und NMR-Spektrum konnte Oxindol identifiziert werden. Die Oxidation war also wegen der vorherigen Zerstörung des Moleküls nicht möglich.

2.7. 3-Benzoyl-1-methyl-oxindol, 3-Acetacetyl-1-methyl-oxindol

Es stellte sich nun die Frage nach der Oxidierbarkeit von Indolinderivaten, die in 1,2- und 3-Stellung substituiert sind. Hier standen zwei Substanzen zur Verfügung⁺⁾ : 3-Benzoyl-1-methyl-oxindol (12), 3-Acetacetyl-1-methyl-oxindol (13).



17) W. Suida, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 1327 (1879)

+) Herrn H. Dobinsky danke ich für die freundliche Überlassung dieser Substanzen.

Obwohl beide Substanzen sich lediglich durch den Substituenten in 3-Stellung vom N-Methyloxindol unterscheiden, konnte bei dem Versuch der Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln keinerlei Färbung beobachtet werden. Eine positive Reaktion war also bei diesen 1,2,3-trisubstituierten Indolinen auszuschließen.

Beurteilung:

Bei der Oxidation von Indolinderivaten kann man drei Gruppen unterscheiden:

- a) Substanzen, die oxidierbar sind
- b) Substanzen, die sich bei der Bearbeitung zersetzen und
- c) Substanzen, die nicht oxidierbar sind.

Zu a) gehören Substanzen, die in 1- oder 1- und 2-Stellung substituiert sind (ausgenommen Diamide), sowie Substanzen, die Indolin im Grundgerüst enthalten (Ajmalin, Strychnin).

Zu b) gehören alle Substanzen, die eine Diamidstruktur aufweisen.

Zu c) sind alle untersuchten Substanzen zu rechnen, die in 1,2- und 3-Stellung substituiert sind. Diese liegen, wie den Kernresonanzspektren zu entnehmen ist, als Indole vor. Indole aber sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet werden und bedürfen gesonderter Untersuchungen.

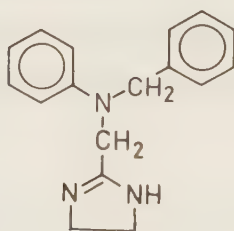
3. Oxidation von N,N-Dialkylierten Anilinen

Da, wie bereits oben erwähnt, das auch in den Indolinderivaten enthaltene Grundgerüst eines dialkylierten Anilins die Grundvoraussetzung für das Zustandekommen einer Oxidationsreaktion darzustellen scheint, galt es nun, diese Hypothese durch die Oxidation verschieden substituierter Dialkylaniline zu untersuchen und gegebenenfalls zu bestätigen.

3.1. Am Aromaten unsubstituierte Verbindungen

Als erste Gruppe boten sich Substanzen an, die am Aromaten unsubstituiert waren, am Stickstoff jedoch unterschiedliche Substituenten besaßen. Sie entsprachen damit den Substanzen, die in der Literatur bereits auf ihre Oxidierbarkeit hin untersucht waren ^{1) 2)}. Hier standen mir die Arzneimittel 2-(N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl)-imidazolin (Antistin[®]) (14) und 1-Methyl-4-[N-(2'-phenyl)-anilino]-piperidin (Sandosten[®]) (15) zur Verfügung.

3.1.1. Antistin[®]



14

Das Antihistamin Antistin[®] ergibt mit verschiedenen Oxidationsmitteln im schwefelsauren Milieu eine intensive Rotfärbung (503 nm in 50%iger H_2SO_4). Ich ging bei der Oxidation der Ausgangssubstanz und Isolierung des Oxi-

tionsproduktes nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 6 vor.

Die so erhaltene Substanz ergibt im IR-Spektrum eine Verschiebung der Bande von 740 cm^{-1} auf 800 cm^{-1} , was wieder auf eine vermehrte Substitution am Aromaten hindeutet (Abb. 10).

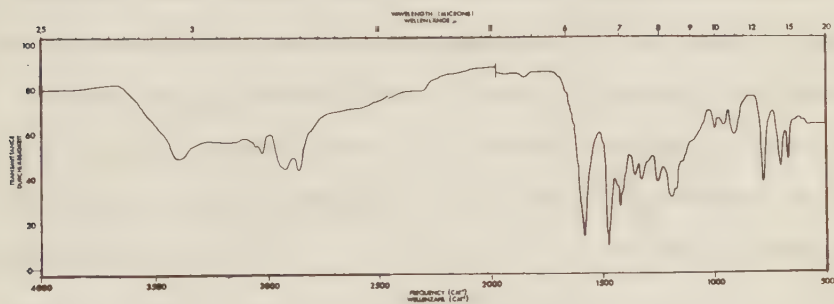


Abb. 10: IR-Spektrum des Dimeren aus 14 (in KBr)

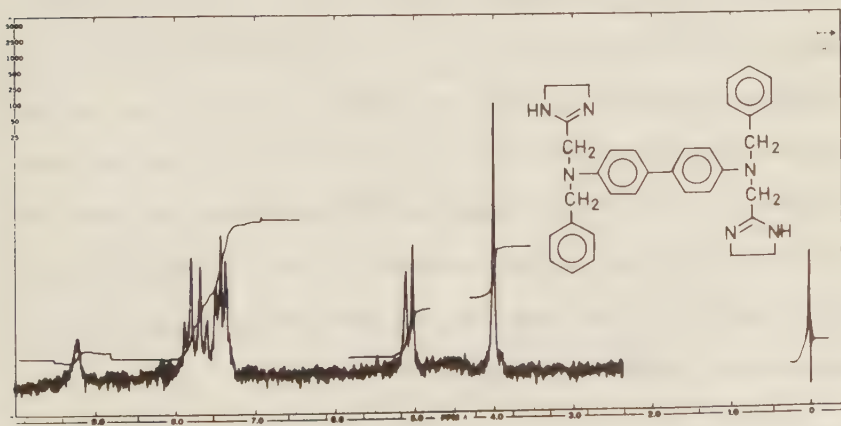


Abb. 11: NMR-Spektrum des Dimeren aus 14 (in CF_3COOH) (100 MHz)

Im Elektronenspektrum tritt eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 52 nm von 252 nm nach 304 nm auf.

Im Kernresonanzspektrum (Abb. 11) ist das typische Aufspaltungsmuster eines $AA'XX'$ Spektrums festzustellen, was charakteristisch für einen in p-Stellung disubstituierten Aromaten ist. Da im Molekül jedoch zwei Aromaten vorhanden sind, ist es notwendig, eine Zuordnung zu treffen. Da ein Aromat am Stickstoff, der andere aber an eine Methylengruppe gebunden ist, muß die chemische Verschiebung der beiden unterschiedlich sein, und der am Stickstoff gebundene Aromat in seiner Bandenlage bei tieferem Feld erscheinen (in CF_3COOH). Die Signale für den p-disubstituierten Aromaten erscheinen ebenfalls bei tieferem Feld, so daß es sich um eine Substitution des am Stickstoff gebundenen Aromaten handeln muß.

Das Massenspektrum gibt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau (Abb. 12) läßt sich analog der Ausgangssubstanz deuten, bei der zu Beginn ein Methylenimidazolradikal abgespalten wird. Bei der oxidierten Substanz werden nacheinander zwei entsprechende Radikale vom Molekülion m/e 528 zu den Bruchstücken m/e 445 und m/e 362 abgespalten. Diese Abbauschritte werden durch das Vorhandensein des jeweiligen metastabilen Peaks bewiesen. Der metastabile Peak bei m/e 203 wird durch die anschließende Abspaltung eines Benzylradikals zum Bruchstück m/e 271 verursacht.

m^*	m_1	m_2	$m_1 - m_2$
375	528	445	83
294,5	445	362	83
203	362	271	91

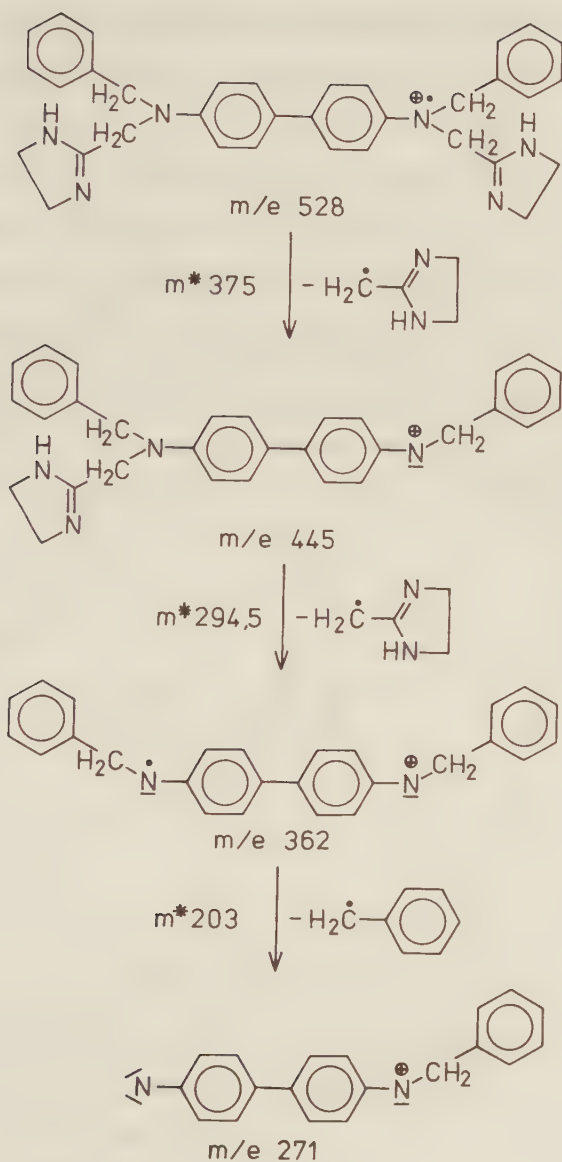


Abb. 12: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 14

Aus IR- UV- NMR- und Massenspektrum folgt also, daß Antistin[®] bei der Oxidation im sauren Milieu am Aromaten in p-Stellung zum Stickstoff dimmerisiert.

Vergleicht man das UV-Spektrum von Antistin[®] mit dem des einfachsten tertiären Anilinderivates N,N-Dimethylanilin (Abb. 13), sowie das Spektrum des Oxidationsproduktes mit dem des einfachsten tertiären Benzidinderivates N,N,N',N'-Tetramethylbenzidin (Abb. 14), so ergibt sich jeweils die völlige Übereinstimmung der Lage der Maxima. Auch hierdurch bestätigt sich das Vorliegen einer alkylierten Benzidinstruktur im Oxidationsprodukt von Antistin[®].

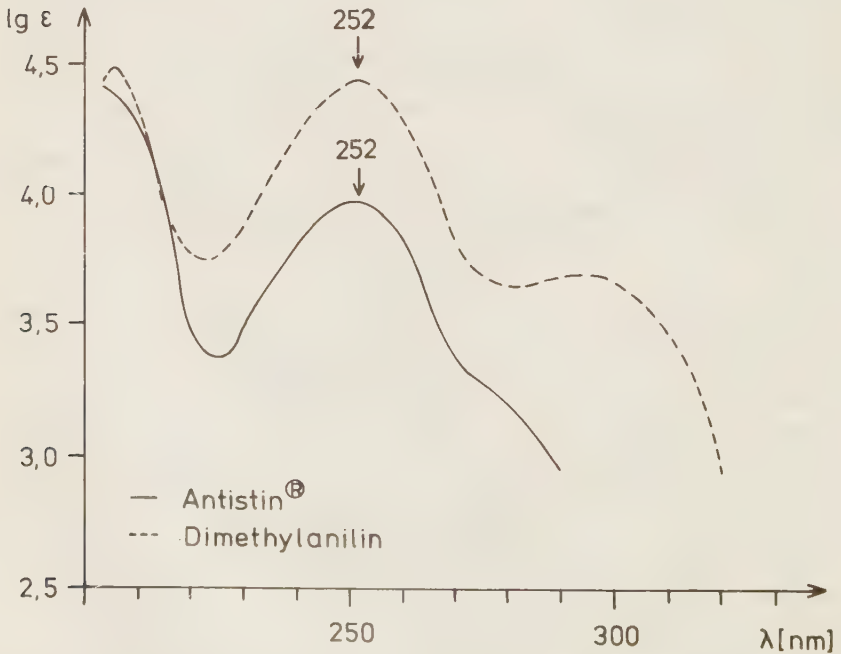


Abb. 13: UV-Spektrum von 14 und N,N-Dimethylanilin (Äthanol)

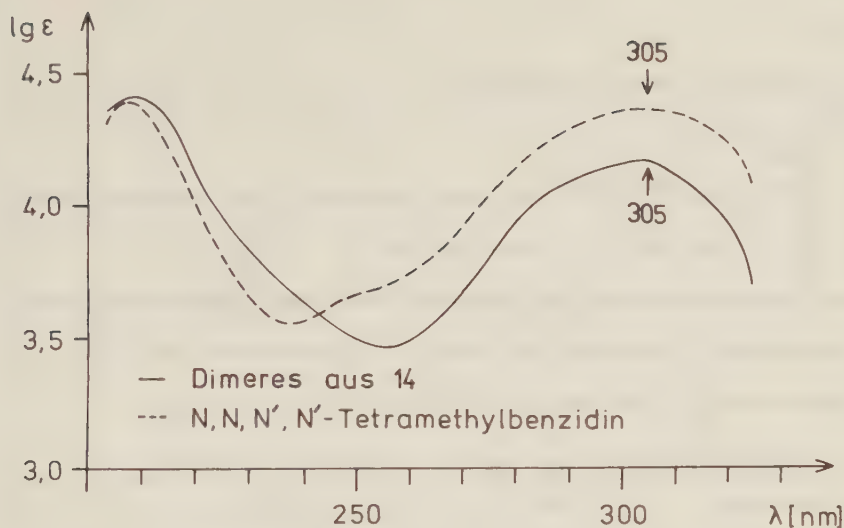
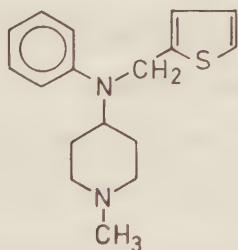


Abb. 14: UV-Spektrum des Dimeren aus 14 und N,N,N',N'-Tetramethylbenzidin (Äthanol)

3.1.2. Sandosten[®]



15

Sandosten[®] (15) gibt wie Antistin[®] bei der Oxidation eine intensiv rote Färbung (491 nm in 50%iger H_2SO_4). Ich arbeitete Sandosten[®] nach dem in Tabelle 1 angegebenen Schema unter Anwendung der Variation 1 aus Tabelle 2 auf.

Ich erhielt eine Substanz, die sich durch IR-, UV- und Massenspektrum als dimeres Produkt identifizieren ließ.

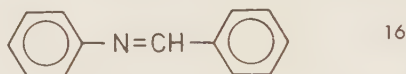
Im IR-Spektrum tritt eine Bandenverschiebung um 65 cm^{-1} von 740 cm^{-1} auf 805 cm^{-1} ein.

Im Elektronenspektrum zeigt sich eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 35 nm von 252 nm nach 287 nm .

Das Massenspektrum gibt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. In Analogie zum Antistin[®] kann auch hier eine oxidative Dimerisierung in p-Stellung zum Stickstoff angenommen werden.

3.1.3. Benzylidenanilin

Eine Verbindung, die durch ihre Struktur geeignet erscheint, mit bei den Di-alkylanilinen behandelt zu werden, stellt das Benzylidenanilin (16) dar.



Hier ergab sich die Frage, inwieweit Schiffsche Basen säurebeständig sind, ohne daß eine Spaltung der Verbindung eintritt.

Benzylidenanilin gibt mit verschiedenen Oxidationsmitteln eine intensive Blaufärbung (590 nm in 50%iger H_2SO_4). Bei der Bearbeitung der Substanz nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 7 trat vorübergehend der Geruch nach Benzaldehyd auf.

Bei der erhaltenen grünblauen Substanz tritt im IR-Spektrum eine Verschiebung der Bande bei 745 cm^{-1} um 65 cm^{-1} auf 810 cm^{-1} ein.

Das Massenspektrum (Abb. 15) gibt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau kann theoretisch auf drei verschiedenen Wegen erfolgen (Abb. 16).

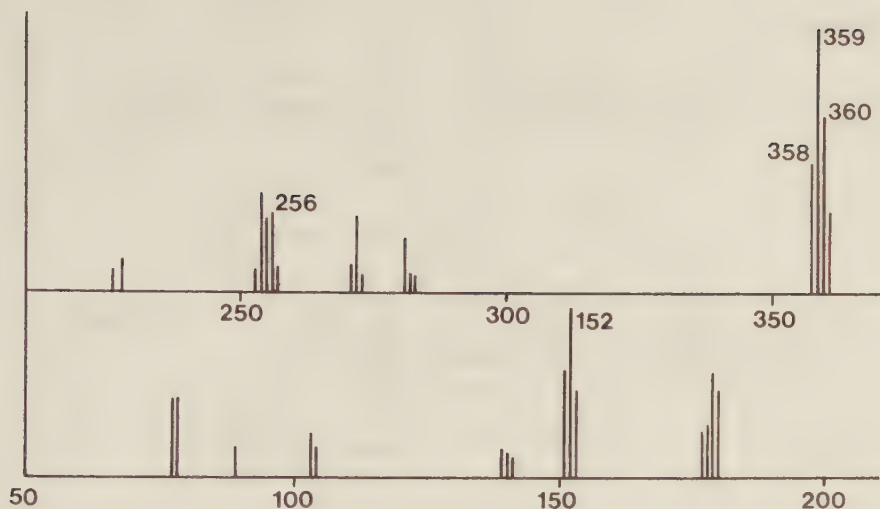


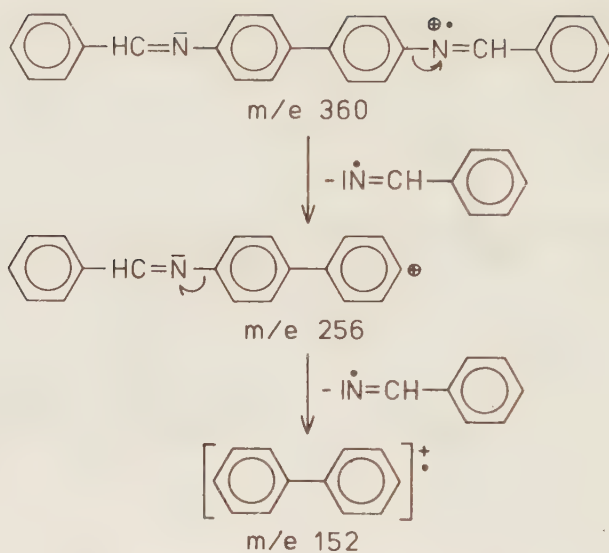
Abb. 15: Massenspektrum des Dimeren aus 16

Im Fall A werden aus dem Molekölion m/e 360 nacheinander zwei Radikale Benzalimin zu den Bruchstücken m/e 256 und m/e 152 abgespalten. Man gelangt so zu einem Diphenylradikalkation, das bei dem massenspektrometrischen Abbau sämtlicher an den Aromaten unsubstituierter Benzidinderivate in mehr oder minder starker Intensität auftritt. Auch beim Abbau der Oxidationsprodukte von Antistin[®] und Sandosten[®] läßt sich dieses Bruchstück feststellen.

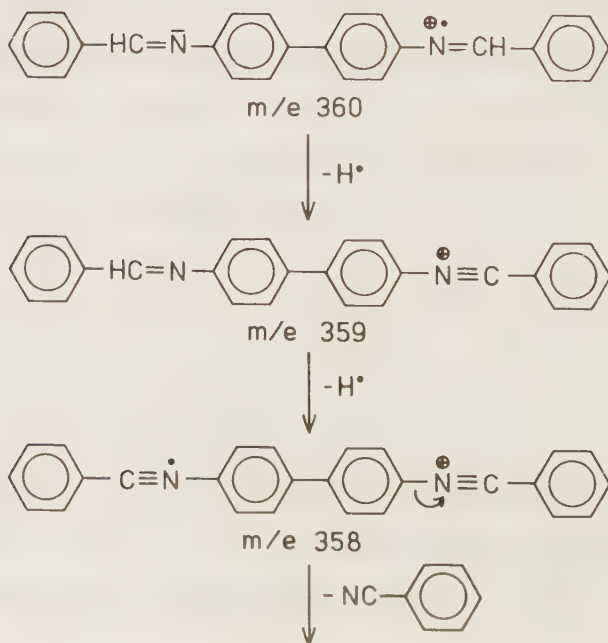
Ein zweiter Abbauweg -B- ist durch die zweimalige Abspaltung eines Wasserstoffradikals gekennzeichnet. Schiffische Basen zeigen einen starken $(M-1)^+$ Peak, der durch den Verlust des Azomethin Protons verursacht wird¹⁸⁾. Der weitere Abbauweg kann so postuliert werden, daß zwei Moleküle Benzonitril abgespalten werden, und man über das Bruchstück m/e 255 wieder zum

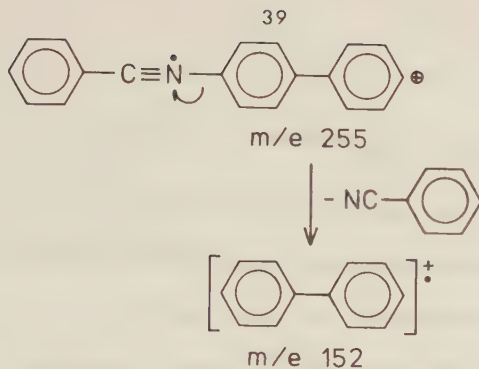
18) D. J. Elias, R. G. Gillis, Austral. J. Chem. 19, 251 (1966)

Abbau A:



Abbau B:





Abbau C:

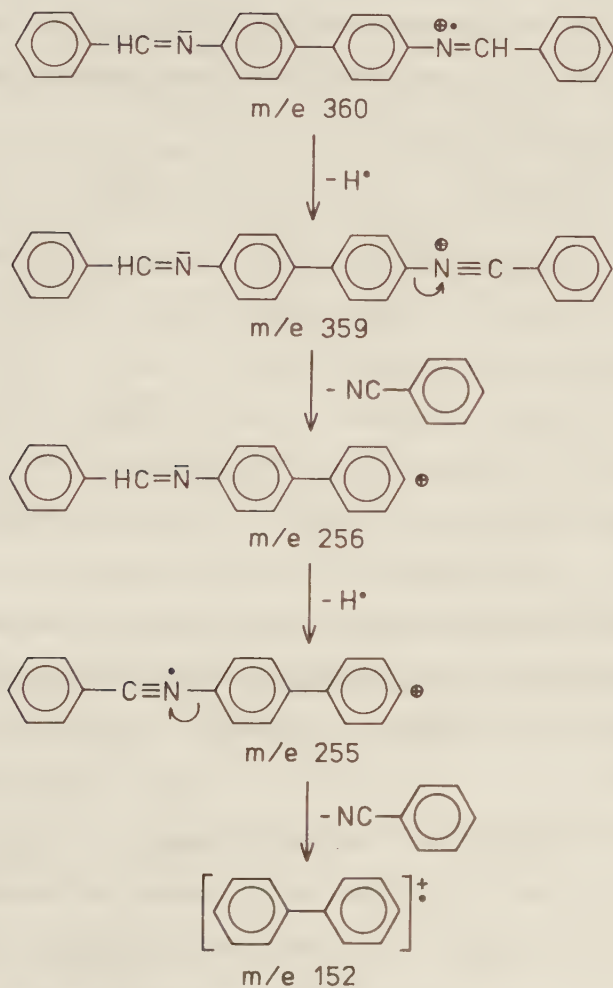


Abb. 16: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 16

Diphenylradikalkation gelangt.

Die dritte Möglichkeit des Abbaus -C- besteht in der wechselweisen Abspaltung eines Wasserstoffradikals und eines Moleküls Benzonitril. Man kommt hierbei über die Bruchstücke m/e 359, m/e 256 und m/e 255 zum Diphenylradikalkation m/e 152. Das Auftreten zweier metastabiler Peaks bei m/e 182,3 und m/e 90,5 kann keinen exakten Hinweis auf den Abbau geben, da sie sowohl für den ersten als auch den dritten Abbauweg zutreffen können, wie Tabelle 3 zu entnehmen ist.

	m^* gefunden	m_1	m_2	$m_1 - m_2$	m^* berechnet
A	182,3	360	256	104	182,0
C	182,3	359	256	103	182,6
A	90,5	256	152	104	90,4
C	90,5	255	152	103	90,6

Tabelle 3: Metastabile Peaks beim massenspektrometrischen Abbau von

N,N'-Dibenzyliden-4,4'-diamino-diphenyl

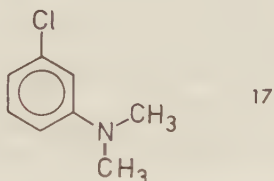
Unter Berücksichtigung obiger Angaben läßt sich die Aussage machen, daß Benzylidenanilin bei der Oxidation im sauren Milieu dimerisiert. Die Substitution wird in Analogie zum Antistin [®] in p-Stellung zum Stickstoff formuliert.

3.2. Am Aromaten substituierte Verbindungen

Es stellte sich nun die Frage, ob oder inwieweit die Substitution des Aromaten bei identischen N-Alkylresten das Zustandekommen der Oxidationsre-

aktion beeinflusst. Ich ging hierbei von Derivaten des N,N-Dimethylanilin aus, dessen Oxidierbarkeit bereits erwähnt wurde ¹⁾.

3.2.1. m-Chlor-N,N-dimethylanilin



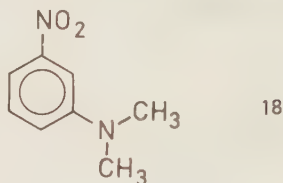
Bei der Oxidation von m-Chlor-N,N-dimethylanilin (17) bildet sich eine rot-violette Farbe (503 nm in 50%iger H_2SO_4). Die Substanz wurde nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 6 aufgearbeitet. Ich erhielt ein dunkles Öl, daß am Ölpumpenvacuum destilliert wurde. Bei 50° ging ein farbloses Öl über, das im Chromatogramm als Ausgangssubstanz und geringe Menge einer zweiten Substanz identifiziert wurde. Das Substanzgemisch wurde massenspektrometrisch untersucht, da zur Trennung zu geringe Mengen vorhanden waren . Das Massenspektrum zeigt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Zusätzlich zum M^+ Peak tritt ein $(\text{M}+2)^+$ Peak mit ca 50% der Intensität des M^+ Peaks auf und ein $(\text{M}+4)^+$ Peak mit ca 10% Intensität. Dieses läßt auf das Vorhandensein zweier Chloratome schließen, da sie den bei anderen Dichlorderivaten im Durchschnitt auftretenden Intensitätswerten entsprechen ¹⁹⁾. Man kann folglich annehmen, daß m-Chlor-N,N-dimethylanilin bei der Oxidation dimerisiert.

3.2.2. N,N-Dimethyl-m-nitroanilin

Um zu untersuchen, ob die Substitution einer stark elektronenziehenden Grup=

19) E. Stenhagen, S. Abrahamsson, F. W. McLafferty, Atlas Of Mass Spectral Data, Interscience Publishers, New York 1969, S. 202, 493, 816, 817

pe die Dimerisierung beeinflusst, versuchte ich die Oxidation mit N,N-Dimethyl-m-nitroanilin (18) durchzuführen.



Mit verschiedenen Oxidationsmitteln ließ sich eine rotviolette Färbung erzielen (515 nm in 50%iger H_2SO_4). Ich ging bei der Oxidation der Ausgangssubstanz und Isolierung des Reaktionsproduktes nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 6 vor.

Im IR-Spektrum der erhaltenen Substanz tritt eine Bandenverschiebung um 90 cm^{-1} von 730 cm^{-1} auf 820 cm^{-1} ein.

Im Elektronenspektrum ergibt sich eine bathochrome Verschiebung um 7 nm. Bei der Integration des NMR-Spektrums (Abb. 17) kann man eine Verringerung der Protonenzahl im aromatischen Bereich um eins feststellen. Der Ort der Substitution ist eindeutig zu bestimmen. Im Spektrum der Ausgangssubstanz (CF_3COOH) kommen die Signale der Protonen am C-2 und C-4 bedingt durch den starken Elektronenzug der Nitrogruppe bei tiefem Feld, da auch eine Kompensation durch das freie Elektronenpaar des Aminstickstoffs wegen Protonierung nicht mehr gegeben ist. Die Protonierung läßt sich an Hand der Linienverbreiterung des Signals der N-Methylgruppen feststellen . (In konzentrierter Schwefelsäure tritt völlige Protonierung und damit Aufspaltung zum Dublett ein.) Wird jetzt die 4-Stellung substituiert, so bleibt lediglich das Proton am C-2 zu tiefem Feld verschoben. Die Protonen am

C-5 und C-6 müssen bei höherem Feld erscheinen und jeweils eine o-Kopp= lung aufweisen. Dieses ist im vorliegenden Spektrum der Fall. Die m-Kopp= lung der Protonen am C-6 und C-2 ist zwar nicht in Trifluoressigsäure, aber bei der Aufnahme in Dimethylformamid zu identifizieren. Hätte sich die Sub= stitution am C-5 oder C-6 ereignet, so müßte man wie bei der Ausgangs= substanz zwei Protonen bei tiefem Feld vorfinden.

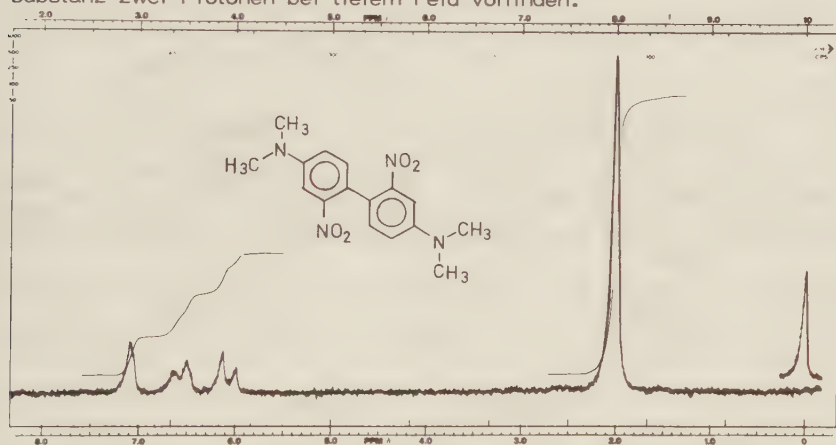
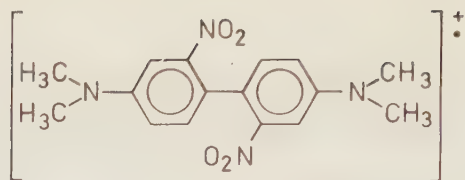


Abb. 17: NMR-Spektrum des Dimeren aus 18 (in CF_3COOH) (offset 100 Hz)

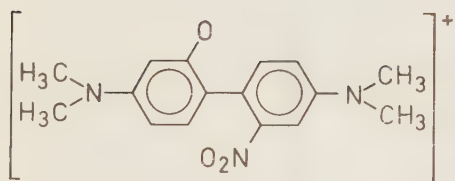
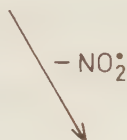
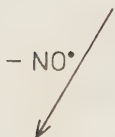
Das Massenspektrum zeigt als Molekülion das Molekulargewicht der dime= ren Verbindung an. Der Abbau (Abb. 18) erfolgt wie für Nitroderivate ty= pisch ²⁰⁾. Es ist einmal möglich, daß zuerst eine Nitro- und dann eine Nitrosogruppe abgespalten wird, zum anderen kann die Abspaltung der Nitro= gruppe aber auch nach der Nitrosogruppe erfolgen. Beides ist jedoch nur möglich, wenn sich zwei Nitrogruppen im Molekül befinden.

Alle erhaltenen Angaben lassen den Schluß zu, daß N,N-Dimethyl-m-nitro= anilin bei der Oxidation in p-Stellung zum Stickstoff dimerisiert.

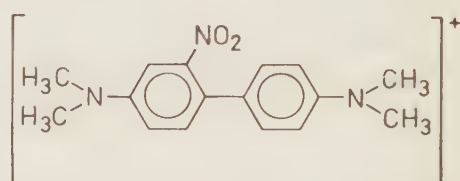
20) loc. cit. 5) S. 168



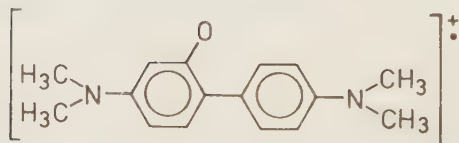
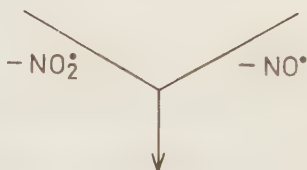
m/e 330



m/e 300



m/e 284



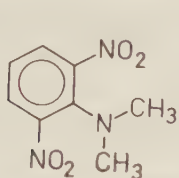
m/e 254

Abb. 18: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 18

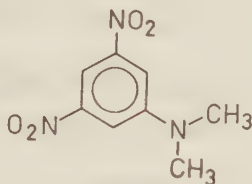
Dieses Beispiel zeigt, daß selbst eine stark elektronenziehende Gruppe, wie sie die Nitrogruppe darstellt, keinen Einfluß auf das Zustandekommen der Oxidationsreaktion hat.

3.2.3. N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin , N,N-Dimethyl-3,5-dinitroanilin

Es stellte sich nun allerdings die Frage, ob die Elektronendichte im Ring beliebig verringert werden kann, ohne daß die oxidative Dimerisierung negativ beeinflusst wird. Aus diesem Grunde versuchte ich zwei Dinitroderivate, das N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin (19) und das N,N-Dimethyl-3,5-dinitroanilin (20) zu oxidieren.



19



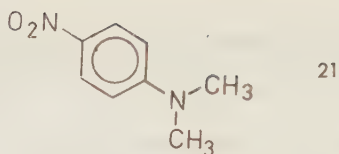
20

Mit verschiedenen Oxidationsmitteln war in keinem Falle eine sichtbare Farbveränderung festzustellen. Auch die Aufarbeitung der oxidierten ersten Substanz führte zu keinem positiven Ergebnis, sondern lediglich zur Isolierung der Ausgangssubstanz.

Der Elektronenzug der beiden Nitrogruppen ist also voraussichtlich so groß, daß eine Dimerisierung nicht mehr stattfindet. Dieses läßt den Schluß zu, daß die Elektronendichte im Aromaten einen bestimmten Wert nicht unterschreiten darf, wenn die Dimerisierung noch möglich sein soll.

3.2.4. N,N-Dimethyl-p-nitroanilin

Neben der Beweisführung für eine oxidative Dimerisierung in p-Stellung zum Stickstoff durch die Kernresonanzspektroskopie, gibt es weiterhin die Möglichkeit, den Versuch der Oxidation mit Substanzen durchzuführen, die in p-Stellung bereits substituiert sind, bei denen aber schon bewiesen ist, daß bei Substitution der gleichen funktionellen Gruppe in o- oder m-Stellung die Oxidation durchführbar ist.



Hier bot sich als Verbindung das N,N-Dimethyl-p-nitroanilin (21) an, da die Oxidation von N,N-Dimethyl-m-nitroanilin oben bereits bewiesen wurde.

Bei der Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln trat keine sichtbare Farbänderung auf. Auch nach der Aufarbeitung der Oxidationslösung konnte lediglich wieder die Ausgangssubstanz isoliert werden.

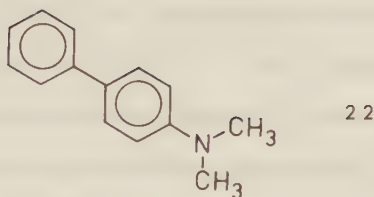
Sterba ²¹⁾ untersuchte eine Reihe p-ständig substituierter Dimethylanilinderivate auf ihre Oxidierbarkeit, konnte aber nur bei einem Teil von ihnen die Bildung von Tetramethylbenzidin feststellen. Hierbei handelte es sich um Verbindungen, die durch eine Aldehyd-, Brom-, Säure- oder Hydroxymethylengruppe substituiert waren. Der höchste Anteil an dimerem Produkt konnte bei dem p-Bromderivat identifiziert werden. Das p-Nitroderivat wurde nicht untersucht, jedoch das p-Nitrosoderivat, bei dem keine Dimerisierung festzustellen war.

Die Oxidation p-substituierter Dialkylaniline ist also nicht prinzipiell ausgeschlossen. Sie kann jedoch nur bei solchen Verbindungen stattfinden, deren Substituent am Aromaten abspaltbar ist. Diese Kriterien können aber nur dann für die Oxidation von Bedeutung sein, wenn die Dimerisierung in p-Stellung zum Stickstoff eintritt.

3.2.5. N,N-Dimethyl-4-biphenylamin

Eine Substanz, bei der der p-ständige Phenylsubstituent eine Oxidationsreaktion verhindern könnte, ist das N,N-Dimethyl-4-biphenylamin (22).

21) loc. cit. 1) S. 2475



Es ist jedoch denkbar, daß eine Dimerisierung über die p-Stellung des substituierten Phenylrestes eintritt.

Bei der Lösung in 50%iger H_2SO_4 tritt bereits eine schwache Blaufärbung auf, was auf ein langes konjugiertes System hindeutet. Matrka²²⁾ nutzte diese Farbigkeit aus, um N,N-Dimethyl-4-biphenylamin als Redox Indikator zu verwenden. Er postulierte, daß für die Farbigkeit die Bildung eines chinoiden Farbsystems (23) verantwortlich sei, das analog der Oxidation von N,N-Dimethylanilin durch Dimerisierung der Ausgangssubstanz entstanden sein sollte.



Ich arbeitete N,N-Dimethyl-4-biphenylamin nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 1 auf und erhielt geringste Mengen einer Substanz, die lediglich die Aufnahme eines Massenspektrums zuließen. Als Molekülion zeigte sich das Molekulargewicht der dimeren Verbindung.

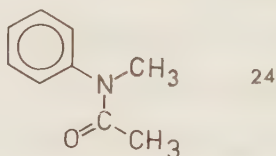
Über den Ort der Dimerisierung läßt sich keine Aussage machen, jedoch kann aufgrund der langwelligen Absorption von 655 nm die Formulierung von Matrka als gegeben angesehen werden.

22) M. Matrka, M. Syrova, Collect. czechoslov. chem. Commun. 28, 3446 (1963)

4. Oxidation von N-Alkylierten Aniliden

4.1. N-Methylacetanilid

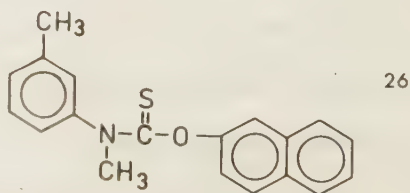
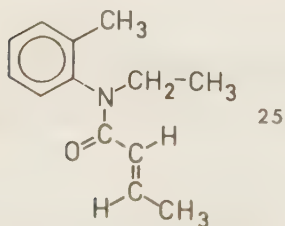
Es galt nun zu untersuchen, inwieweit Veränderungen am Anilinstickstoff zu einer Beeinträchtigung der Oxidationsreaktion führen können. Als erste Gruppe boten sich Verbindungen mit Anilidstruktur an. Die einfachste derartige Verbindung ist das N-Methylacetanilid (24).



Bei der Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln war sichtbar keine Farbigkeit festzustellen. Nach versuchter Oxidation und Aufarbeitung der Reaktionslösung konnte lediglich wieder die Ausgangssubstanz isoliert werden. Auch drastischere Oxidationsversuche durch Erhitzen der Oxidationslösung im Wasserbad führten zu keinem positiven Ergebnis.

4.2. Euraxil[®], Tonoftal[®]

Ich versuchte nun auch andere Substanzen mit Anilid- bzw Thioanilidstruktur zu oxidieren. Aber auch bei N-Crotonoyl-N-ethyl-o-toluidin (Euraxil[®]) (25) und O-2-Naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tonoftal[®]) (26) konnte keine Oxidation festgestellt werden.



Von Interesse ist das Kernresonanzspektrum von Euraxil[®] (Abb. 19), da aus diesem Rückschlüsse auf die sterischen Verhältnisse im Molekül gezogen werden können. Die Methylengruppe der N-Aethylgruppe erscheint im Bereich von $\delta = 3,0$ ppm bis $\delta = 4,4$ ppm als AB-Teil eines ABX₃-Spektrums. Nun ist bekannt, daß der o-substituierte Aromat in Aniliden in seiner Rotation behindert ist^{23) 24) 25) 26) 27)} und eine mittlere Stellung perpendicular zur Ebene des N-Atoms und seiner Substituenten einnimmt²⁸⁾. Durch die geringe Rotationsgeschwindigkeit wird nun eine Anisochronie der Methylenprotonen²⁵⁾, das heißt, eine im Sinne der chemischen Verschiebung eintretende magnetische Inäquivalenz hervorgerufen. An Hand der Aufspaltung der Methylenprotonen des Euraxil[®] zum Multipllett läßt sich also die Aussage treffen, daß der Aromat nicht in der Ebene des Moleküls liegt.

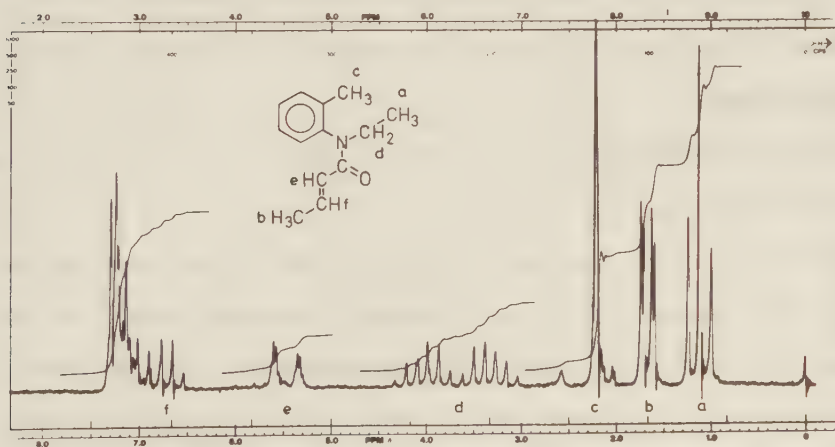


Abb. 19: NMR-Spektrum von 25 (in CCl₄)

23) B. J. Price, J. A. Eggleston, I. O. Sutherland, J. chem. Soc. B 1967, 922

24) A. Mannschreck, H. Muensch, Tetrahedron Letters 1968, 3227

25) Y. Shvo et al., J. Amer. chem. Soc. 89, 4910 (1967)

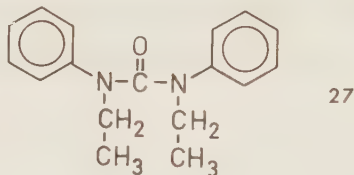
26) T. H. Siddall, W. E. Stewart, Chem. Commun. 1968, 617

27) R. J. Seymour, R. C. Jones, Tetrahedron Letters 1967, 2021

28) T. H. Siddall, C. A. Prohaska, J. Amer. chem. Soc. 88, 1172 (1966)

4.3. Diaethylcarbanilid

Eine Ausnahme bei den Aniliden stellte das Diaethylcarbanilid (27) dar, das mit den verschiedensten Oxidationsmitteln eine intensive Rotfärbung ergab (503 nm in 50%iger H_2SO_4).



Ich arbeitete Diaethylcarbanilid nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 4 auf.

Die erhaltene Substanz zeigt im IR-Spektrum die Verringerung der Intensität der Bande bei 745 cm^{-1} und das Auftreten einer neuen Bande bei 805 cm^{-1} . Dieses läßt vermuten, daß einer der beiden Aromaten bei der Oxidation substituiert wurde.

Im Kernresonanzspektrum läßt sich eine Verringerung der Anzahl aromatischer Protonen feststellen.

Das Massenspektrum zeigt als Moleküliion den Peak mit der Masse 800, der dem Molekulargewicht der trimeren Verbindung entsprechen würde. - Die Bildung des Trimeren wäre möglich, da Diaethylcarbanilid bifunktionell vorliegt. - Zusätzlich hierzu tritt jedoch unter den Abbauprodukten auch ein Peak mit der Masse 534 auf, der dem Dimeren zuzuordnen wäre. Um nun festzustellen, daß es sich wirklich um ein Gemisch von Di- und Trimerem handelt, was chromatographisch nicht eindeutig zu beantworten war, und ebenfalls auszu-schließen, daß es sich bei dem Peak m/e 534 um ein Abbauprodukt des Tri-

meren handelt, wurde ein hochaufgelöstes Massenspektrum aufgenommen.

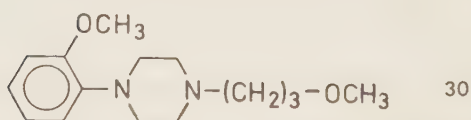
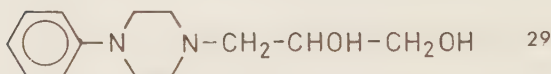
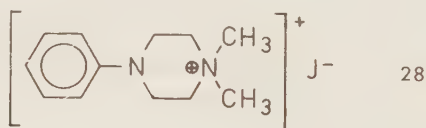
Für die Masse 534 wurde 534,3023 ermittelt, was bei einer Abweichung von 2,9 ppm der Summenformel $C_{34}H_{38}N_4O_2$ der dimeren Verbindung entspricht und für m/e 800 wurde 800,4511 festgestellt, was bei einer Abweichung von 9,7 ppm der Summenformel $C_{51}H_{56}N_6O_3$ der trimeren Verbindung entspricht.

Damit ist bewiesen, daß in der isolierten Substanz außer dem Trimeren auch das Dimere enthalten ist.

5. Oxidation von N-Heterocyclischen Phenylaminen

Eine weitere Möglichkeit, die Anilinstruktur am Stickstoff zu variieren, besteht darin, den Stickstoff in ein heterocyclisches Ringsystem einzugliedern. Es standen hierbei verschiedene Substanzen zur Verfügung, die bis auf eine am Aromaten unsubstituiert waren.

Verbindungen, in denen der Stickstoff als Bestandteil eines Piperazinringes vorlag, waren N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperaziniumjodid (28), N-Phenyl-N'-(2,3-dihydroxypropyl)-piperazin (Larylin[®]) (29) und N-(o-Methoxyphenyl)-N'-(3-methoxypropyl)-piperazin (Ansiv[®]) (30).



5.1. N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperaziniumjodid

Mit verschiedenen Oxidationsmitteln ergibt N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperaziniumjodid eine rote Färbung (491 nm in 50%iger H_2SO_4). Nach Tabelle 2 Variation 4 ist es möglich, den Farbstoff zu isolieren, der nach Tabelle 1 weiterverarbeitet wird. Hierbei entfällt die Extraktion, da die gesuchte Substanz schon bei der Alkalisierung ausfällt. Im Elektronenspektrum zeigt sich eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 46 nm von 245 nm nach 291 nm.

Im IR-Spektrum ergibt sich eine Verschiebung der Bande bei 760 cm^{-1} auf 805 cm^{-1} , was auf eine vermehrte Substitution am Aromaten hinweist. Aus unbekannten Gründen gibt die Substanz kein Kernresonanzspektrum.

Das Massenspektrum (Abb. 20) gibt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau (Abb. 21) läßt sich in Analogie zum N,N'-Dimethylpiperazin deuten ²⁹⁾. Aus dem Molekülion m/e 350 werden nacheinander zwei Moleküle N-Methylazetidin zu den Bruchstücken m/e 279 und m/e 208 abgespalten, und anschließend zwei Radikale Methylenimin eliminiert. Man gelangt über das Bruchstück m/e 180 auch bei dieser Verbindung wieder zum Diphenylradikalkation m/e 152.

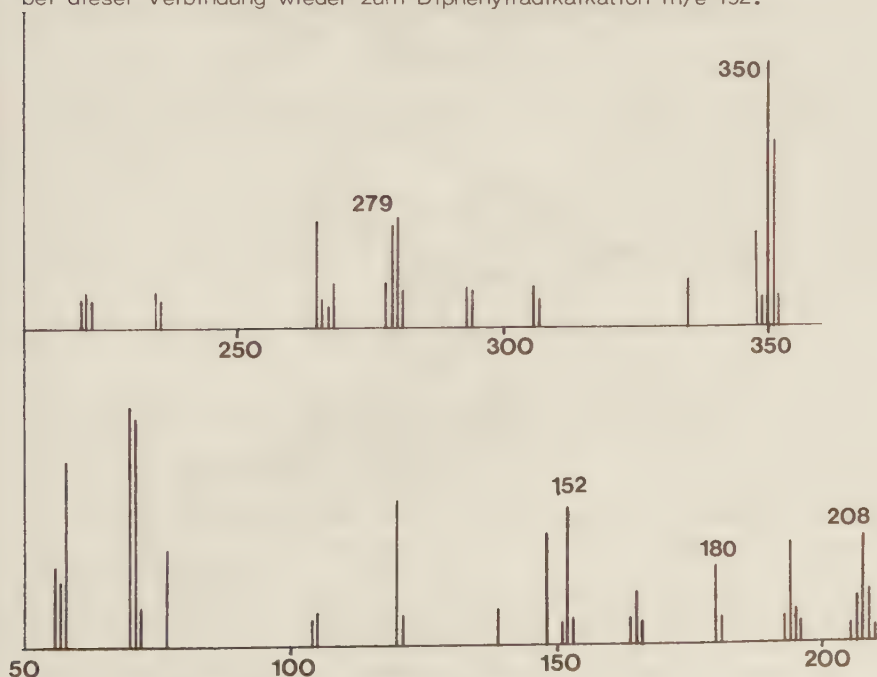


Abb. 20: Massenspektrum des Dimeren aus 28

29) R. A. Saunders, A. E. Williams, *Advances in Mass Spectrometry*, Vol. 3 The institute of Petroleum, London, 1966, S. 681, Ref. in Q. N. Porter, J. Baldas, *Mass Spectrometry of heterocyclic compounds*, Wiley Interscience, New York, 1971, S. 496

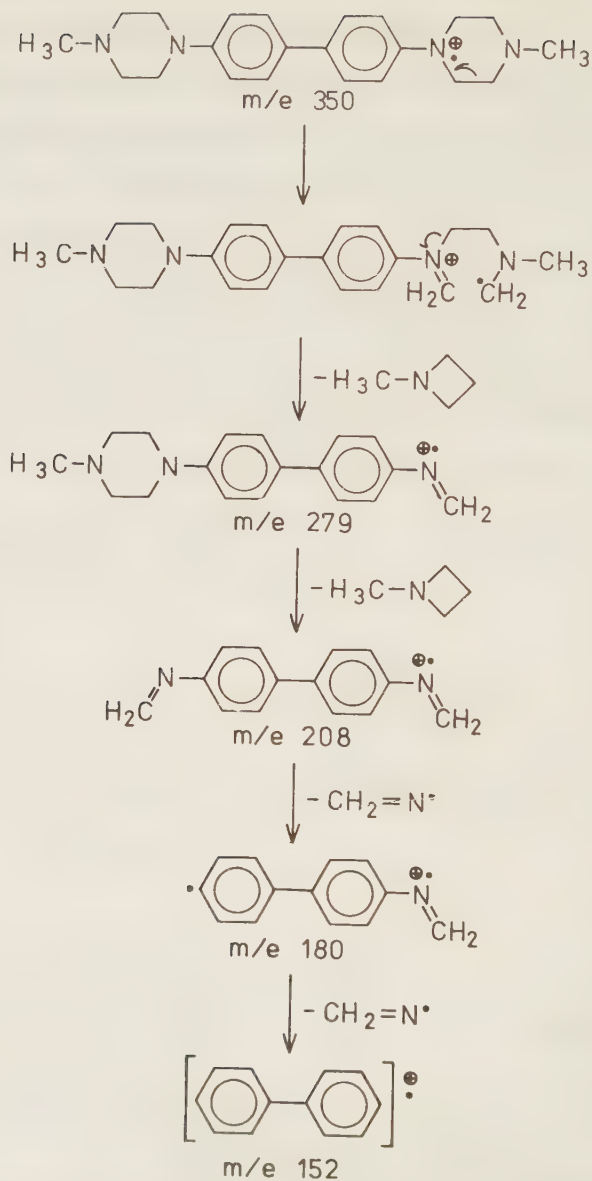


Abb. 21: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 28

Aus allen spektroskopischen Angaben kann geschlossen werden, daß N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperaziniumjodid bei der Oxidation dimerisiert.

5.2. Larylin®

Larylin® (29) gibt bei der Oxidation eine ähnliche Färbung wie 28 (490 nm in 50%iger H_2SO_4). Ich arbeitete die Substanz nach Tabelle 1 und Tabelle 2 Variation 5 auf.

Die hierbei isolierte Verbindung zeigt im IR-Spektrum eine Bandenverschiebung um 55 cm^{-1} von 750 cm^{-1} auf 805 cm^{-1} (Abb. 22).

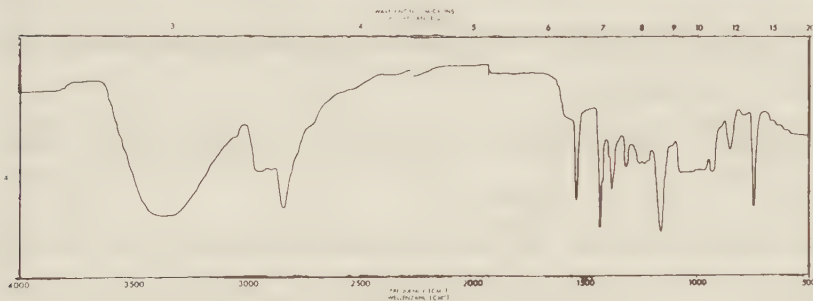


Abb. 22: IR-Spektrum des Dimeren aus 29 (in KBr)

Im Elektronenspektrum tritt eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 30 nm von 253 nm nach 283 nm ein.

Im Kernresonanzspektrum kann man eine Verringerung der Anzahl aromatischer Protonen feststellen.

Das Massenspektrum gibt als Molekulation das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau erfolgt im ersten Schritt wie bei der Ausgangssubstanz durch Abspaltung eines Radikals $\cdot\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$. Der weitere Abbau ist nicht eindeutig zu interpretieren. Man kann aber auch

hier den mit einer Intensität von 50 Prozent auftretenden Peak der Masse 152 beobachten, der typisch für das beim Abbau von Benzidinderivaten auftretende Diphenylradikalkation war.

Aufgrund der analytischen Daten kann eine oxidative Dimerisierung des Larylin[®] angenommen werden.

5.3. Ansiv[®]

Das dritte Piperazinderivat, Ansiv[®] (30), gibt bei der Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln eine tiefviolette Färbung (530 nm in 50%iger H_2SO_4). Der Farbstoff wurde nach Tabelle 2 Variation 2 isoliert und nach Tabelle 1 weiterverarbeitet.

Die erhaltene Substanz gibt im IR-Spektrum eine Verschiebung der Bande bei 765 cm^{-1} um 40 cm^{-1} auf 805 cm^{-1} .

Das Elektronenspektrum zeigt eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 39 nm von 248 nm nach 287 nm gegenüber der Ausgangssubstanz an.

Im Kernresonanzspektrum (Abb. 23) tritt eine Verringerung der aromatischen Protonen um eins ein. Ihre Anzahl entspricht der Zahl der Protonen des Signals der aromatischen Methoxylgruppe bei $\delta = 3,85\text{ ppm}$, bzw bei Vorhandensein mehrerer Methoxylgruppen dem entsprechenden Vielfachen. Der Aromat muß folglich an einer weiteren Stelle substituiert sein. Der Ort der Substitution läßt sich nicht bestimmen, da die verbliebenen drei aromatischen Protonen infolge zu geringer chemischer Verschiebung untereinander nicht eindeutig zuzuordnen sind (ABC - Spektrum).

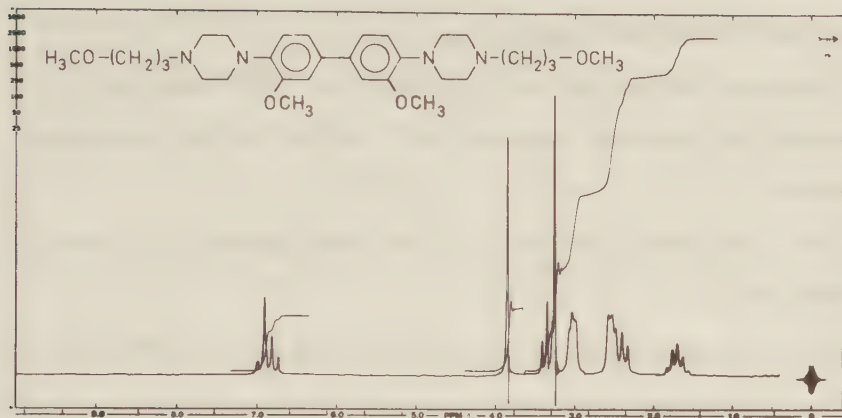


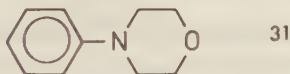
Abb. 23: NMR-Spektrum des Dimeren aus 30 (in CCl_4) (100 MHz)

Das Massenspektrum gibt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an.

Diese Angaben lassen den Schluß zu, daß Ansiv[®] bei der Oxidation dimerisiert. In Analogie zu den Dialkylanilinen kann die Substitution in p-Stellung zum Stickstoff angenommen werden.

Substanzen, bei denen der Anilinstickstoff Bestandteil eines Piperazinringes darstellt, lassen sich also ohne Schwierigkeiten oxidativ dimerisieren.

5.4. N-Phenylmorpholin



Beim N-Phenylmorpholin (31) ist der Anilinstickstoff in einen Tetrahydro-1,4-oxazinring eingebaut. Auch diese Substanz gab bei der Oxidation eine intensive Rotfärbung (483 nm in 50%iger H_2SO_4). Sie wurde nach Tabelle 1

und Tabelle 2 Variation 4 aufgearbeitet.

Die erhaltene Substanz gibt im Elektronenspektrum eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 44 nm von 251 nm bei der Ausgangssubstanz auf 295 nm.

Das IR-Spektrum zeigt eine Verlagerung der Bande bei 760 cm^{-1} um 55 cm^{-1} auf 815 cm^{-1} .

Das NMR-Spektrum (Abb. 24) gibt das für p-disubstituierte Aromaten typische $AA'XX'$ Aufspaltungsmuster wieder. Es muß also in p-Stellung zum Stickstoff eine Substitution eingetreten sein. Der Substituent muß Acceptor Eigenschaften besitzen, da die Bandenlage des Aromaten insgesamt zu tieferem Feld verschoben ist.

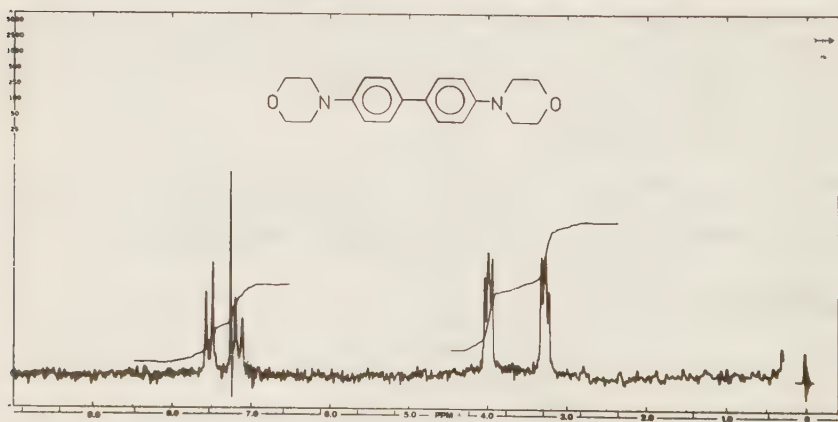


Abb. 24: NMR-Spektrum des Dimeren aus 31 (in CDCl_3) (100 MHz)

Das Massenspektrum (Abb. 25) zeigt als Molekülion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung an. Der massenspektrometrische Abbau (Abb. 26) ist in Analogie zum N-Methylmorpholin ³⁰⁾ durch die zweimalige Abspaltung eines Moleküls Oxetan vom Molekülion m/e 324 zu den Bruchstücken m/e 266 und m/e 208 gekennzeichnet und führt anschließend nach Eliminierung zweier Methyleniminradikale über das Bruchstück m/e 180 zum Diphenylradikalkation m/e 152.

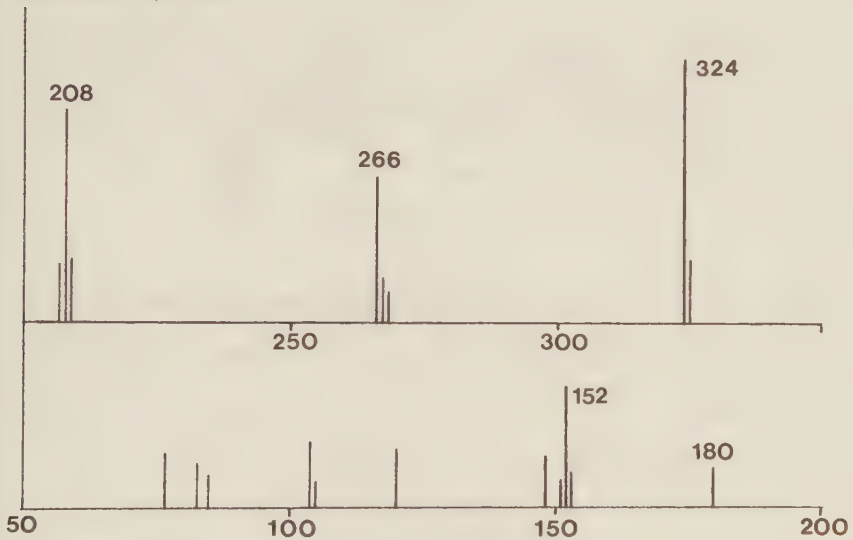


Abb. 25: Massenspektrum des Dimeren aus 31

Die erhaltenen Angaben lassen den Schluß zu, daß N-Phenylmorpholin bei der Oxidation in p-Stellung zum Stickstoff dimerisiert.

Beurteilung: Befindet sich der Anilinstickstoff als tertiäres Amin in einem Heterocyclus, so scheint die Oxidation dieser Substanzen möglich zu sein. Es bildet sich die zum Stickstoff p-ständige dimere Verbindung.

30) loc. cit. 29) S. 520

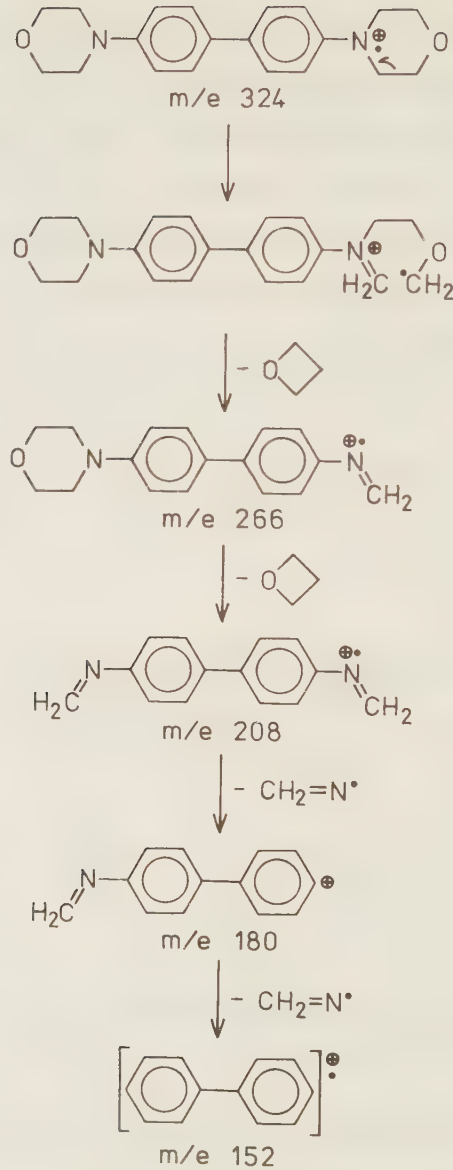
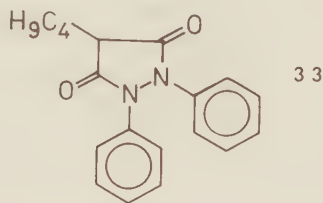
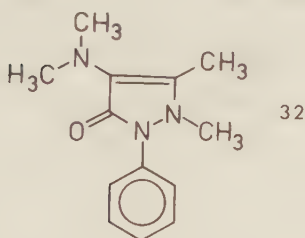


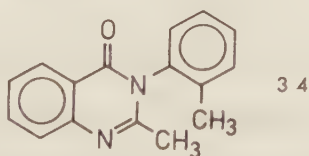
Abb. 26: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 31

6. Oxidation von N-Heterocyclischen Phenylamiden

Substanzen, bei denen der Anilinstickstoff in einem Heterocyclus benachbart zu einer Carbonylfunktion auftritt, stellen die N-Phenylpyrazolonderivate dar. Aus dieser Substanzreihe versuchte ich 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (Pyramidon[®]) (32) und 4-n-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin (Butazolidin[®]) (33) zu oxidieren.



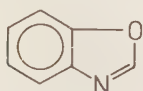
Mit den verschiedensten Oxidationsmitteln war jedoch keinerlei Farbgebung zu verzeichnen, die auf eine positive Reaktion hindeuten würde. Auch 2-Methyl-3-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-chinazolinon-(4) (Revonal[®]) (34), bei dem sich der Stickstoff in einem Chinazolinonringsystem befindet, konnte auf keine Weise oxidiert werden.



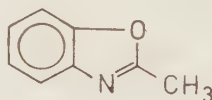
Bei diesen Substanzen zeigte sich die Ähnlichkeit im Oxidationsverhalten zu den offenkettigen Aniliden, bei denen ebenfalls bis auf eine Ausnahme die Oxidation nicht durchführbar war.

7. Oxidation von Benzoheterocyclen

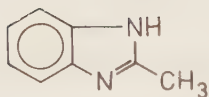
Um die Spezifität der oxidativen Dimerisierung weiter einzugrenzen, versuchte ich verschiedene Benzoheterocyclen der Oxidation zu unterziehen. Fünf Verbindungen standen zur Verfügung: Benzoxazol (35), 2-Methylbenzoxazol (36), 2-Methylbenzimidazol (37), 2-Methylbenzothiazol (38) und 2-Mercapto-benzimidazol-1,3-dimethylol (Thyreocordon[®]) (39).



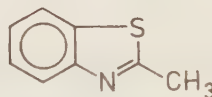
35



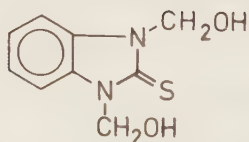
36



37



38



39

Alle Substanzen gaben bei dem Versuch der Oxidation keine positiven Farbreaktionen. Bis auf das Thyreocordon[®] und Benzoxazol konnte in jedem Falle wieder die Ausgangssubstanz isoliert werden. Beim Thyreocordon[®] trat die Bildung von Benzimidazol ein, das durch Schmelzpunkt, NMR- und Massenspektrum identifiziert wurde. Beim Benzoxazol konnte das Reaktionsfolgeprodukt nicht identifiziert werden, da weder das NMR- noch das Massenspektrum

trum eindeutige Aussagen zuließen. Nach dem Massenspektrum zu urteilen mußte es sich um eine hochmolekulare Verbindung handeln. Ein Molekülion war jedoch nicht zu erhalten.

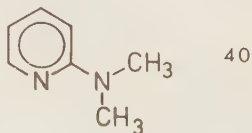
Als Ergebnis der Oxidationsversuche an Benzoheterocyclen läßt sich feststellen, daß die Oxidation nur möglich ist, wenn sich der Stickstoff in einem Indolingerüst befindet - mit den oben gemachten Einschränkungen - jedoch nicht, wenn er sich in einem Benzoxazol-, Benzimidazol- oder Benzothiazolgerüst befindet.

8. Elektrochemische Oxidation

Um festzustellen, ob der negative Oxidationsverlauf einiger Substanzen darauf beruht, daß das Oxidationspotential des verwendeten Oxidationsmittels nicht ausreicht, versuchte ich diese Substanzen elektrochemisch zu oxidieren. Die elektrochemische Oxidation wurde bereits bei verschiedenen aromatischen Aminen mit Erfolg zur Anwendung gebracht. So erhielt Weinberg ³¹⁾ aus Anilin Polymerisationsprodukte, aus N-Methylanilin N,N'-Dimethyl-dichinonimin und aus N,N-Dimethylanilin N,N,N',N'-Tetramethylbenzidin. Seo ³²⁾ untersuchte verschiedene tertiäre, aromatische Amine und konnte durch ESR-Spektroskopie das Auftreten eines Monoradikalkations nachweisen, wie es in der Theorie für die Dimerisierung bereits formuliert war (siehe Abb. 1). Auch bei Pyridinderivaten wurde die elektrochemische Oxidation durchgeführt ³¹⁾, wobei jedoch in keinem Falle ein dimeres Produkt identifiziert werden konnte.

8.1. Elektrochemische Oxidation von 2-Dimethylaminopyridin

Als erste Substanz, die auf chemischem Wege nicht oxidierbar war, setzte ich 2-Dimethylaminopyridin (40) ein.



Die Substanz wurde in Acetonitril gelöst und nach Zugabe von Aethylammoniumperchlorat einer konstanten Spannung von 2,5 Volt ausgesetzt. Nach zweistündiger Elektrolyse wurde mit einer 10%igen Lösung von SnCl_2 in konz. HCl versetzt, und das organische Lösungsmittel abgezogen. Es wurde mit

31) N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, Chem. Reviews 1968, 475

32) E. T. Seo et al. , J. Amer. chem. Soc. 88, 3498 (1966)

NaOH alkalisiert und mit CHCl_3 extrahiert.

Die erhaltene Substanz gibt im Elektronenspektrum eine bathochrome Verschiebung um 5 nm.

Das Massenspektrum gibt als Molekölion das Molekulargewicht der dimeren Verbindung. Der massenspektrometrische Abbau (Abb. 27) erfolgt analog der Ausgangssubstanz, indem nach intramolekularer Umlagerung³³⁾ zuerst ein Methylradikal sowie anschließend ein Fragment N-CH_3 abgespalten wird. Die erhaltenen Angaben lassen auf eine oxidative Dimerisierung schließen.

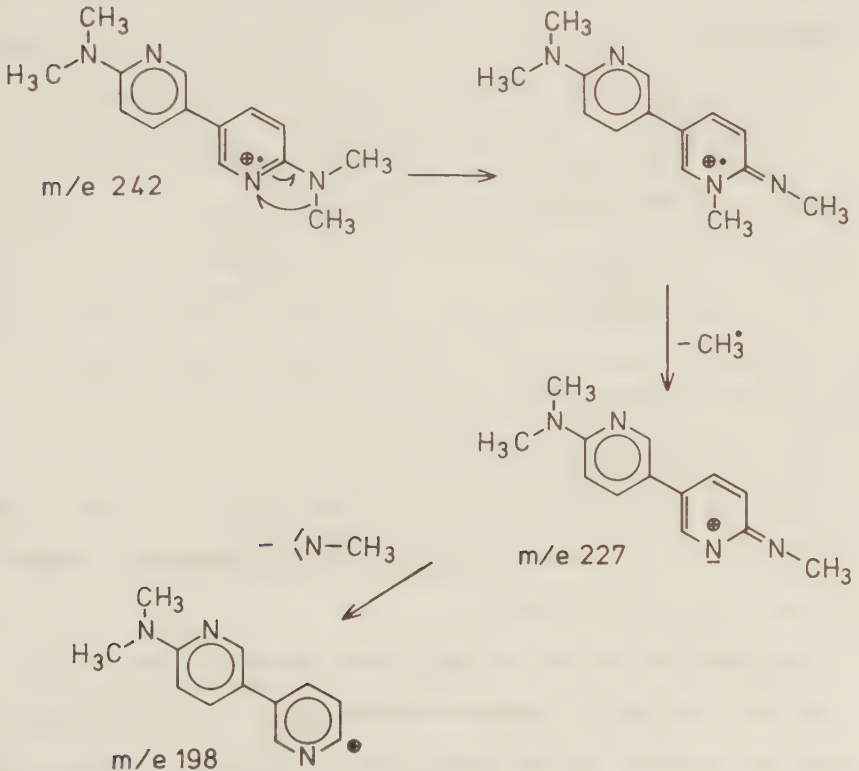
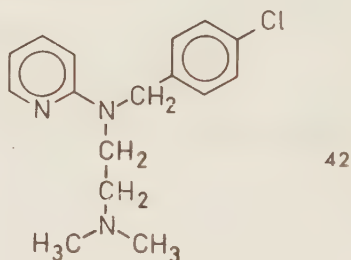
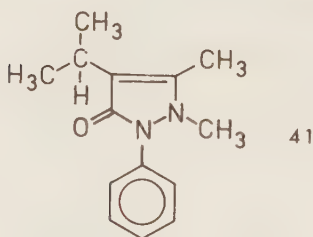


Abb. 27: Massenspektrometrischer Abbau des Dimeren aus 40

33) C. P. Whittle, Tetrahedron Letters 1968, 3689

8.2. Elektrochemische Oxidation von Isopropylantipyrin und Synpen[®]

Pyrazolonderivate hatten sich, wie oben bereits erwähnt, als chemisch nicht oxidierbar erwiesen. Ich versuchte daher 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylpyrazolon-(5) (Isopropylantipyrin) (41) auf elektrischem Wege zu oxidieren. Hierbei konnte zwar ein Potentialsprung bei 1,07 Volt beobachtet werden, -bei einer Spannungserhöhung bis 2,5 Volt-, aber es war weder möglich eine dimer noch eine andere Verbindung zu isolieren, da die Oxidationslösung, wie chromatographisch festzustellen war, aus einer Vielzahl verschiedener Substanzen bestand.



Ein weiterer Oxidationsversuch an N-(β -Dimethylamino-äthyl)-N-(p-chlorobenzyl)- α -amino-pyridin (Synpen[®]) (42), bei dem ebenfalls auf chemischem Wege keine Oxidation zu verzeichnen war, scheiterte wiederum an der Anzahl der gebildeten Reaktionsprodukte. Eine chromatographische Trennung erwies sich als nicht durchführbar.

In den Massenspektren der jeweiligen Substanzgemische konnte in keinem Falle der Hinweis auf ein dimeres Produkt festgestellt werden. Verallgemeinernd läßt sich sagen, daß die elektrochemische Oxidation zur Darstellung dimerer Verbindungen mit Benzidinstruktur bzw. 2,2'-Diamino-dipyridylstruktur nur geeignet ist, wenn man von Substanzen ausgeht, die durch die Einfachheit ihres Molekülbaues zu keinen anderen Reaktionen fähig sind.

9. Über Spezifität und Reaktionsmechanismus der oxidativen Dimerisierung

Um das Zustandekommen der oxidativen Dimerisierung aus der Elektronendichte am Aromaten vorhersagen zu können, wurde untersucht, ob in der ^1H -Kernresonanzspektroskopie eine Beziehung zwischen der chemischen Verschiebung des zum Stickstoff p-ständigen Protons und der Reaktivität der entsprechenden Verbindung besteht.

Hierzu wurden von allen oben aufgeführten Substanzen Spektren aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Trifluoressigsäure, und nicht die bei den Oxidationsreaktionen verwendete 50%ige Schwefelsäure, da die Verschiebung der Protonen in beiden Lösungsmitteln gleich groß ist, die Spektren jedoch nicht durch das Auftreten von Seitenbanden gestört werden.

Eine Interpretation der erhaltenen Spektren war aber bei mono- und o-disubstituierten Verbindungen nicht möglich, da die aromatischen Protonen in fast allen Fällen ein breites Multiplett ergaben. Lediglich N,N-Dimethyl-m-nitroanilin (18) und die beiden Dinitroderivate 19 und 20 ergaben interpretierbare Spektren. Die Bandenlage des p-ständigen Protons betrug im N,N-Dimethyl-m-nitroanilin $\delta = 8,6$ ppm, im N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin (19) $\delta = 8,01$ ppm und im N,N-Dimethyl-3,5-dinitroanilin (20) $\delta = 9,33$ ppm. Da sich aber als einzige der drei Verbindungen 18 als oxidierbar erwies, die Bandenlage des p-Protons dieser Substanz jedoch zwischen denen der p-Protonen der anderen beiden Verbindungen liegt, scheint keinerlei Zusammenhang zwischen der Elektronendichte im Aromaten und der Reaktivität zu bestehen.

Des weiteren wurde untersucht, ob mit Hilfe der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie Aussagen über eine eventuelle Reaktivität zu machen sind. Ich untersuch=

te die Substanzen N,N-Dimethyl-m-nitroanilin (18), Diaethylcarbanilid (27), N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin (19) und N-Methylacetanilid (24), von denen sich die ersten beiden zu Farbstoffen oxidieren lassen, die letzten beiden jedoch negativ reagieren. Im Gegensatz zur Protonenkernresonanzspektroskopie sind hier zwar Einzelsignale für jedes C-Atom bzw für äquivalente C-Atome zu erhalten, aber eine genaue Zuordnung erweist sich als äußerst schwierig und spekulativ. Denn bei der Interpretation nach den Regeln der ^1H -Kernresonanzspektroskopie bleibt die in der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie besonders wichtige Betrachtung der Anisotropieeffekte unberücksichtigt, was, wie man am Beispiel des Spektrums von 19 sehen kann, für eine Interpretation unbedingt erforderlich ist. (Abb. 28)

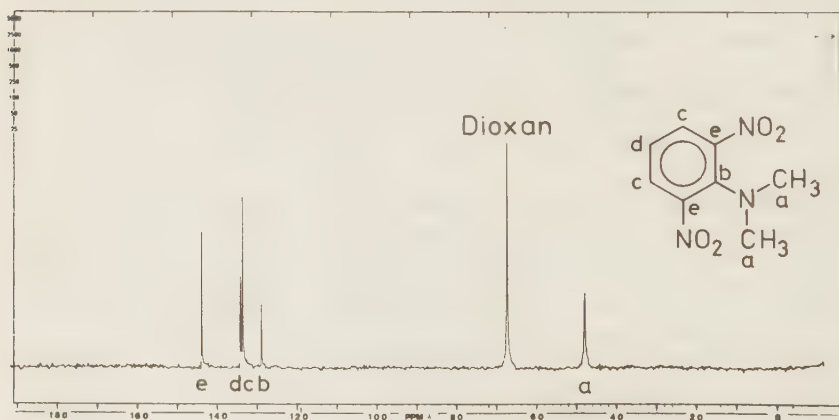


Abb. 28: ^{13}C -NMR-Spektrum von 19 (in $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ 1+1)

Im Spektrum dieser Verbindung erhält man für die drei C-H Kohlenstoffatome nach der Protonenentkopplung zwei Signale, da Kohlenstoff 3 und 5 äquivalent sind. Aber trotz der direkten Nachbarschaft dieser C-Atome zu jeweils

einer Nitrogruppe unterscheidet sich die Bandenlage des Signals zum Signal für das C-Atom 4 nur um 14 Herz. - Die Zuordnung der übrigen C-Atome erfolgte mit Hilfe des Off - Resonance - Spektrums. - Hat man nun einen monosubstituierten Aromaten, wie er im Diaethylcarbanilid vorliegt, so ist eine eindeutige Zuordnung überhaupt nicht mehr möglich. Erschwerend kommt die Tatsache hinzu, daß bei Aufnahme in $D_2SO_4 - D_2O$ 1:1 eine N-Deuterierung eintritt und über die Aufnahme von ^{13}C -Kernresonanzspektren in starken Säuren noch keine näheren Untersuchungen vorliegen.

Die 1H - und die ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie können also nicht zur Klärung der Spezifität der oxidativen Dimerisierung herangezogen werden.

Betrachtet man nun den Reaktionsmechanismus der oxidativen Dimerisierung in der bisher postulierten Form (siehe Abb. 1), so muß man feststellen, daß er aus verschiedenen Gründen unvollständig erscheint. So bleibt bisher unberücksichtigt, daß die Reaktion nur im stark sauren Milieu abläuft, und man nicht von einer unprotonierten Form der jeweiligen Ausgangsverbindung ausgehen kann. Weiterhin findet sich keine Erklärung für das negative Oxidationsverhalten von Aniliden und Benzoheterocyclen. Es ergibt sich also die Frage, welche zwischen diesen Substanzklassen und den oxidierbaren Anilinen bestehenden Unterschiede Ursache für das negative Oxidationsverhalten sein könnten.

Vergleicht man die Gruppe der Anilide mit den Anilinen, so ergeben sich in der Basizität und der Stereochemie zwei prinzipielle Unterschiede. Zum einen steht durch den Elektronenzug der Carbonylgruppe das freie Elektronenpaar am Stickstoff von Aniliden nicht mehr zur Mesomerie mit den π -Elektronen des

Aromaten zur Verfügung. Dies kann jedoch für die Betrachtung der Oxidationsreaktion nicht von Interesse sein, da unter den gegebenen Reaktionsbedingungen die Aniline durch Protonierung ebenfalls über kein freies Elektronenpaar mehr verfügen. Zum anderen liegen Anilide im Gegensatz zu Anilinen infolge gehinderter Rotation nicht planar sondern verdreht vor^{34) 35) 36)}.



Hieraus ergibt sich nun die Frage, ob Aniline aus einer Form dimerisieren, die Anilide aufgrund der Verdrehung nicht einnehmen können. Es ergeben sich zwei theoretische Möglichkeiten.

Beim Reaktionsweg I (Abb. 29) werden nach der Protonierung ein Proton und ein Elektron oxidativ abgespalten. An eine Radikalwanderung und die darauf folgende Dimerisierung schließt sich die Eliminierung zweier Protonen an.

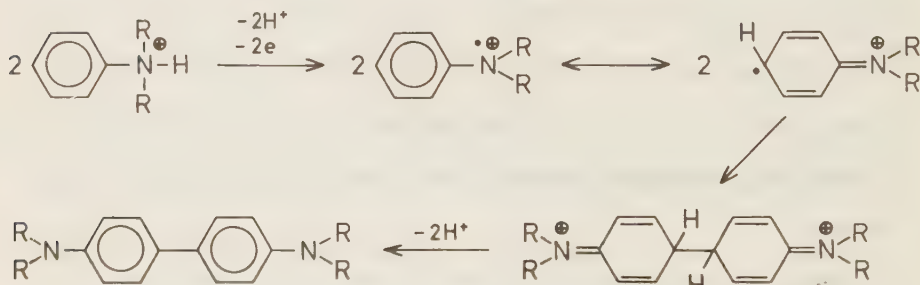


Abb. 29: Reaktionsweg I

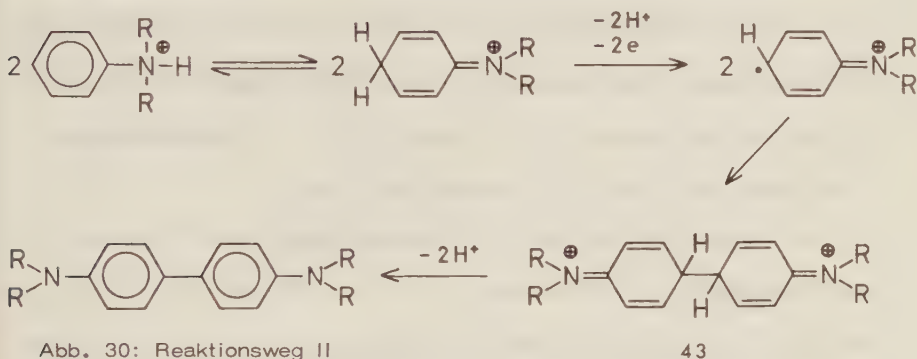
43

34) H. Kessler, Angew. Chem. 82, 243 (1970)

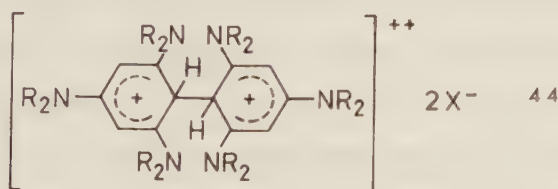
35) B.F. Pedersen, B. Pedersen, Tetrahedron Letters 1965, 2995

36) Eigene Untersuchungen am Euraxil[®], siehe S. 49

Beim Reaktionsweg II (Abb. 30) tritt nach der Protonierung eine transannulare Tautomerisierung ein, an die sich die Abspaltung eines Protons und Elektrons sowie die Dimerisierung mit anschließender Eliminierung zweier Protonen anschließen.



43 wurde bereits von Weinberg postuliert³⁷⁾, jedoch nach einem anderen Mechanismus gebildet, und Effenberger³⁸⁾ gelang die Isolierung eines entsprechenden σ -Komplexes (44).



Vergleicht man nun die beiden Möglichkeiten, so ist dem Reaktionsweg II der Vorzug zu geben, weil eine Aufhebung des aromatischen Zustandes aus der protonierten Form energetisch günstiger erscheint, als aus der radikalischen Form, wobei der Anteil der C-protonierten Form sehr gering sein muß,

37) N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, Chem. Reviews 1968, 484

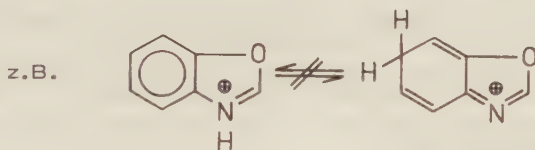
38) F. Effenberger, W. D. Stohrer, A. Steinbach, Angew. Chem. 81, 261 (1969)

da es nicht möglich ist, sie mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie nachzuweisen. Der Ablauf der Reaktion läßt sich jedoch so erklären, daß in dem Maße, wie die C-protonierte Form durch Dimerisierung abreagiert, sich diese aus der N-protonierten Form nachbildet.

Anilide sind nun im Gegensatz zu Anilinderivaten wegen ihrer verdrehten Form nicht in der Lage in das C-protonierte Tautomere überzugehen, da die sp^2 -Hybridisierung von Kohlenstoff und Stickstoff an der C=N Doppelbindung der C-protonierten Form eine planare Molekülform erfordert.

Auch die Ausnahmen in den einzelnen Substanzklassen finden durch den zweiten Reaktionsweg eine Erklärung. So wird N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin (19) wegen der Größe der o-ständigen Substituenten wie die Anilide verdreht vorliegen und somit zu einer Tautomerie nicht fähig sein. Im 3,5-Dinitroderivat hingegen, in dem keine sterische Hinderung vorliegt, ist der elektronenziehende Einfluß der Nitrogruppen auf die p-Stellung so stark, daß hier die mangelnde Elektronendichte Grund für das negative Oxidationsverhalten sein wird. Untersucht man die positiven Ausnahmen bei den Aniliden, so muß man feststellen, daß diese Verbindungen alle trotz Amidstruktur planar vorliegen und somit zur Dimerisierung fähig sind. Dieses trifft für N-Acetyldolin und für N-Methyloxindol zu. Die Reaktion von Diaethylcarbanilid wäre dann so zu interpretieren, daß infolge der ambivalenten Struktur zu jedem beliebigen Zeitpunkt nur ein Phenylring in der Perpendikelform vorliegt, während der andere zur freien Rotation befähigt ist, so daß auch hier die Tautomerisierung und dadurch bedingt die oxidative Dimerisierung erfolgen kann. Betrachtet man nun die Gruppe der untersuchten Benzoheterocyclen, die sich

als nicht oxidierbar erwiesen, und wendet die obigen Vorstellungen auf diese Verbindungsklasse an, so zeigt sich, daß der Weg II nicht möglich ist. In Benzoheterocyclen liegt der Stickstoff bereits sp^2 -hybridisiert vor. Bei der Tautomerisierung müßte er in den sp -hybridisierten Zustand übergehen, was aber in einem gewinkelten System unmöglich ist, da ein sp -hybridisierter Stickstoff im digonalen Elektronenzustand vorliegt und nur eine lineare Konfiguration zuläßt.



Am Beispiel des Benzylidenanilins (16), in dem der Stickstoff ebenfalls sp^2 -hybridisiert vorliegt, zeigt sich, daß die Tautomerisierung und anschließende oxidative Dimerisierung möglich ist, weil in diesem Molekül der Stickstoff beim Übergang in den digonalen Elektronenzustand linear vorliegen kann. Aus diesen Befunden leite ich ab, daß die oxidative Dimerisierung von Aniliden nicht analog den Weinbergschen Vorstellungen nach Mechanismus I, sondern nach dem von mir postulierten Mechanismus II ablaufen muß. Die erzielten Ergebnisse machen es darüber hinaus wahrscheinlich, daß auch Aniline - zumindest in stark saurem Milieu - nach Mechanismus II oxidiert werden. Diese Vorstellung wäre auch im Einklang mit theoretischen Überlegungen. Unter dem Einfluß des Lösungsmittels wird der stabile aromatische Zustand des Ausgangssystems aufgehoben. Es kann nun leichter Elektronenentzug erfolgen, als aus einem aromatischen System. Dieses Verhalten wird noch dadurch verstärkt, daß das Endprodukt der Oxidation wieder ein reso-

nanzstabilisiertes System ist. Das Zwischenprodukt 43 sollte sich deshalb höchstens bei spezieller p-Substitution des Ausgangsproduktes fassen lassen. Betrachtet man nun die Reaktionsmöglichkeiten von N-substituierten Aromaten im Zusammenhang, so kann man folgende Feststellungen treffen:

Die oxidative Dimerisierung ist möglich, wenn dem nicht eines der unter a) bis d) aufgeführten Kriterien entgegensteht.

a) Die Substanz zersetzt sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen

(z.B. N-Acetyloxindol (11) und Thyreocordon [®] (39)).

b) Die Elektronendichte im Aromaten ist extrem gering (z.B. N,N-Dimethyl-3,5-dinitroanilin (20)).

c) Der Aromat ist in p-Stellung zum Stickstoff durch einen Substituenten blockiert, der nicht abspaltbar ist (z.B. N,N-Dimethyl-p-nitroanilin (21)).

d) Die Bildung der tautomeren Form - C-Protonierung - ist aus sterischen Gründen nicht möglich.

α) Der Aromat ist aus der Molekülebene herausgedreht und die freie Rotation behindert (N,N-Dimethyl-2,6-dinitroanilin (19) und N-Methylacetanilid (24)).

β) Der Stickstoff in der Ausgangsverbindung ist sp^2 -hybridisiert. Aus räumlichen Gründen kann keine sp -Hybridisierung - lineare Form - erfolgen (z.B. 2-Methylbenzoxazol (36)).

Herrn Prof. Dr. H. Götz, Ordinarius am Institut für theoretische organische Chemie der Technischen Universität Berlin, danke ich für die Bereitschaft, den von mir postulierten Mechanismus mit mir zu diskutieren.

10. Anwendung der Farbreaktion zur quantitativen Bestimmung von Arzneimitteln

Quantitative Bestimmung von Larylin[®].

Die quantitative Bestimmung von Arzneimitteln durch Farbreaktionen ist nicht nur eine sehr elegante und meist in der Durchführung einfache Methode, sondern bietet darüber hinaus den großen Vorteil, auch geringe Substanzmengen mit hinreichender Genauigkeit erfassen zu können.

Da die Farbigkeit bei einigen der oben untersuchten Arzneimittel über eine längere Zeitspanne beständig zu sein schien, versuchte ich dieses für eine quantitative Bestimmung auszunutzen. Bei näherer Untersuchung stellte sich jedoch heraus, daß mit einer Ausnahme im Elektronenspektrum keine zeitlich konstante Extinktion zu erzielen war, sondern daß das Extinktionsmaximum den Scheitelpunkt einer Kurve darstellte. Lediglich Larylin[®], bei dem nach zweistündigem Anstieg der Extinktion das Maximum erreicht wurde und für eine Stunde auf gleicher Höhe blieb, ehe es wieder absank, erfüllte die nötigen Voraussetzungen. Als günstigster Zeitpunkt für die Messung ergab sich folglich die Extinktionsbestimmung nach 150 Minuten.

Nach der Bestimmung des Zeitpunktes ergab sich weiterhin die Frage nach der Menge an Oxidationsmittel, die benötigt wird, um eine quantitative Oxidation durchzuführen. Diese Angabe konnte dergestalt festgelegt werden, daß man den Punkt bestimmte, an dem trotz Erhöhung an Oxidationsmittel keine Extinktionserhöhung mehr festzustellen war. Dieser ergab sich bei etwa 10 molarem Überschuß an Oxidationsmittel.

Zur Aufstellung einer Eichkurve und Bestimmung des molaren Extinktionsko-

effizienten legte ich eine Verdünnungsreihe an.

Ich arbeitete in 40%iger H_2SO_4 , da hierin der gebildete Farbstoff am längsten beständig war.

Als Oxidationsmittel diente eine $6 \cdot 10^{-4}$ molare Cer-4-sulfat Lösung in 40%iger H_2SO_4 , die auch als Vergleichslösung diente.

Larylin [®]		Extinktion E				Mittelwert	E
[mg]	[mol/l]	1.	2.	3.	4.		
1,180	0,00005	0,834	0,827	0,818	0,810	0,822	16440
0,885	0,0000375	0,621	0,608	0,613	0,606	0,612	16320
0,590	0,000025	0,409	0,401	0,403	0,400	0,403	16120
0,295	0,0000125	0,209	0,200	0,228	0,227	0,216	17280

Tabelle 4: Extinktionswerte E bei der Oxidation von Larylin[®]

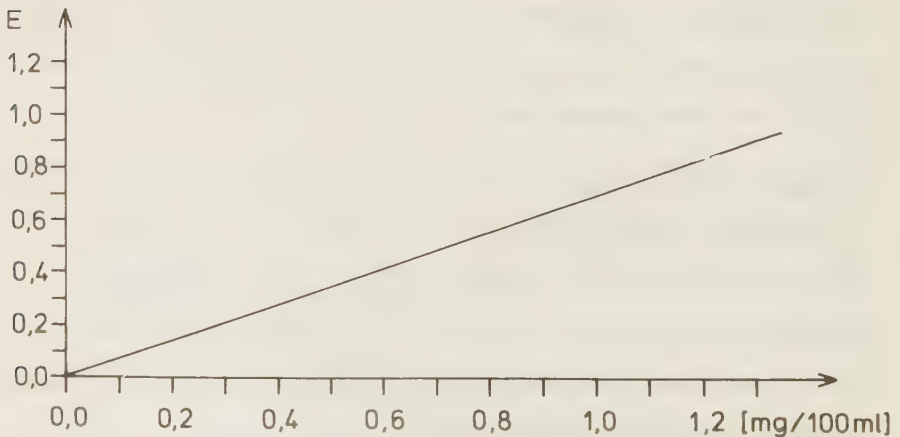


Abb. 31: Eichkurve zur Gehaltsbestimmung unbekannter Larylinlösungen

Der molare Extinktionskoeffizient ist im Mittel $\epsilon = 16540$.

Bei der praktischen Durchführung der Konzentrationsbestimmung einer unbekannten Larylinlösung ist erstens darauf zu achten, daß die Menge an Oxidationsmittel ausreicht. Dieses läßt sich wie oben angegeben feststellen.

Zweitens muß man die Larylinkonzentration so gering halten, daß man einen Wert von 10^{-5} mol pro Liter nicht überschreitet, da sonst zu hohe Extinktionswerte zu verzeichnen sind.

Die Bestimmung der Konzentration einer unbekannten Larylinlösung kann nun entweder mittels der Eichkurve, oder rechnerisch über die Anwendung des Lambert-Beerschen Gesetzes erfolgen.

11. Tabellarische Aufstellung der UV-Maxima

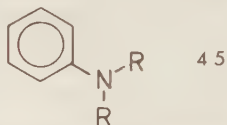
Es wurden die UV-Maxima der Ausgangssubstanzen und ihrer Oxidationsprodukte in Äthanol bestimmt. Weiterhin wurden die UV-Maxima der farbigen Oxidationslösungen ermittelt. Als Lösungsmittel diente 50%ige H_2SO_4 . Die Angaben erfolgen in nm.

	Ausgangssubstanz		Dimere Verbindung	
	Äthanol	50%ige H_2SO_4 / Oxidationsmittel	Äthanol	50%ige H_2SO_4 / Oxidationsmittel
Ajmalin	250	513	273	513
O,O-Diacetyljmalin	250	513	296	513
N-Methylindolin	250	480	304	480
N-Acetylindolin	252	556	308	556
N-Methyloxindol	242	522	288	522
	242	623		
Ansiv [®]	248	530	287	530
Antistin [®]	252	503	304	503
Benzylidenanilin	267	590	272	590
m-Chlor-N,N-dimethylanilin	259	503	298	503
N,N-Dimethyl-4-biphenylamin	290	655	-	-
Diaethylcarbanilid	264	503	268	503
2-Dimethylaminopyridin	249	-	254	-
N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperaziniumjodid	245	491	291	491

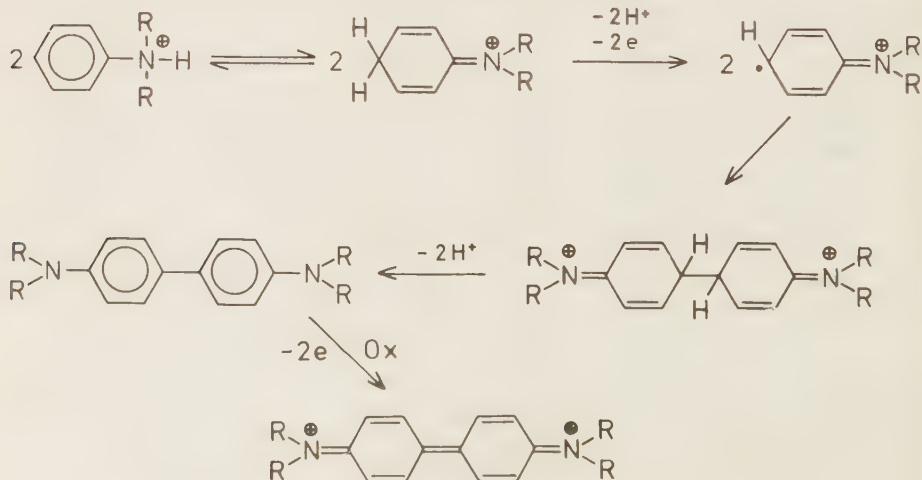
	Ausgangssubstanz		Dimere Verbindung	
	Äthanol	50%ige H_2SO_4 / Oxidationsmittel	Äthanol	50%ige H_2SO_4 / Oxidationsmittel
Larylin [®]	253	490	283	490
N,N-Dimethyl-m-nitroanilin	254	515	261	515
N-Phenylmorpholin	251	483	295	483
Sandosten [®]	252	491	287	491

12. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit das Strukturelement 45 spezifisch zu Benzidinfarbstoffen oxidiert werden kann.



Ein derartiges Strukturelement ist in folgenden Substanzklassen enthalten und untersucht worden: N-Alkyl- und N-Acylindoline, N-Alkyloxindol, N,N-Dialkylaniline (substituiert und unsubstituiert), N-Alkylanilide, N-Heterocyclische Phenylamine, N-Heterocyclische Phenylamide und Benzoheterocyclen. An Hand der erzielten Ergebnisse wird ein neuer Reaktionsmechanismus diskutiert. Er geht davon aus, daß nach Protonierung der Ausgangssubstanz eine transannulare Tautomerisierung eintritt. Hieran schließen sich die oxidative Abspaltung eines Protons und Elektrons, sowie die darauf folgende Dimerisierung zweier Radikalkationen an. Es folgt die Abspaltung zweier Protonen, sowie die weitere Oxidation zum farbigen Bikation (Abb. 32).



Für die einzelnen Substanzgruppen ergibt sich:

1. N,N-dialkylierte Aniline sind infolge freier Rotation zur Bildung von planaren Tautomeren befähigt. Einen Einfluß auf die Oxidierbarkeit hat lediglich die Substitution am Aromaten. Zum einen darf die Elektronendichte einen gewissen Wert nicht unterschreiten, wie z.B. im N,N-Dimethyl-3,5-dinitroanilin, zum anderen darf sich, da die Oxidation in p-Stellung zum Stickstoff eintritt, in dieser Stellung kein Substituent befinden, der oxidativ nicht abspaltbar ist, wie z.B. im N,N-Dimethyl-p-nitroanilin. Der Ort der Substitution wurde durch die Aufnahme von NMR-Spektren bewiesen.
2. N-Alkyl- und N-Acylindoline, N-Alkyloxindol sowie N-Heterocyclische Phenylamine liegen planar vor und können im Sinne einer C-Protonierung tautomerisieren.
3. Bei N-Alkylaniliden und N-Heterocyclischen Phenylamiden kann wegen Verdrillung des Moleküls an der N-Phenylbindung keine Tautomerisierung eintreten, da hierzu die Ausrichtung des dann sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffs und Stickstoffs in einer Ebene erforderlich wäre. Diese Theorie bestätigte sich in der Praxis, wo sich oben genannte Gruppen als nicht oxidierbar erwiesen.
4. Bei Benzoheterocyclen, in denen der Stickstoff bereits sp^2 -hybridisiert vorliegt, kann trotz der ebenen Form des Moleküls die Tautomerisierung aus einem anderen Grunde nicht erfolgen. Die bei einer Tautomerisierung notwendige sp -Hybridisierung ist nicht möglich, da die Bindungen des Stickstoffs im Molekül gewinkelt vorliegen, ein sp -hybridisierter Stickstoff aber nur digonal, das heißt linear auftreten kann.

Allgemein läßt sich feststellen, daß bei Vorliegen des Strukturelementes 45 eine oxidative Dimerisierung in p-Stellung zum Stickstoff möglich ist, wenn folgende Kriterien gegeben sind:

- a) Die Substanz darf sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zersetzen.
- b) Die Elektronendichte im Aromaten darf einen bestimmten Wert nicht unterschreiten.
- c) Der Aromat darf in p-Stellung zum Stickstoff keinen Substituenten besitzen, der nicht oxidativ abspaltbar ist.
- d) Der Aromat darf nicht gegen die Molekülebene verdreht sein.
- e) Der Stickstoff in einem Benzoheterocyclus darf nicht bereits sp^2 -hybridisiert vorliegen.

Die jeweiligen dimeren Verbindungen konnten isoliert und identifiziert werden. 11 Substanzen waren bisher unbekannt.

Der Versuch, einen eventuellen Reaktionsablauf aus physiko-chemischen Parametern vorherzusagen, war weder über die chemische Verschiebung der Protonen in der ^1H -Kernresonanzspektroskopie, noch über die chemische Verschiebung der aromatischen C-Atome in der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie zu erreichen.

Weiterhin wurden einige Substanzen elektrochemisch oxidiert, und eine neue Synthese für 6,6'-Bis-(dimethylamino)-3,3'-dipyridyl gefunden.

Es gelang ferner, eine neue Methode zur quantitativen photometrischen Bestimmung von Larylin[®] zu entwickeln.

PRAKTISCHER TEIL

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

	Seite
Allgemeine Angaben	85
Darstellung von Ausgangsverbindungen	87
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Dimeren	88
N,N'-Dimethyl-5,5'-biindolin	88
10,10'-Biajmalin	89
N,N'-Diacetyl-5,5'-biindolin	90
O,O',O'',O'''-Tetraacetyl-10,10'-biajmalin	90
N,N'-Dimethyl-5,5'-bioxindol	91
Oxidation von N-Methyloxindol	92
N,N'-Dibenzyl-N,N'-di-(2-imidazolyl-methyl)-4,4'-diamino-diphenyl	92
N,N'-Di-(2'-thenyl)-N,N'-di-(1-methyl-4-piperidinyI)-4,4'- diamino-diphenyl	93
N,N'-Dibenzyliden-4,4'-diamino-diphenyl	94
Oxidation von m-Chlor-N,N-dimethylanilin	95
2,2'-Dinitro-4,4'-bis-(dimethylamino)-diphenyl	95
p,p'-Bis-(dimethylamino)-terphenyl	96
Oxidation von Diaethylcarbanilid	97
4,4'-Di-(4-methyl-1-piperazinyI)-diphenyl	97
4,4'-Di-[4-(2,3-dihydroxypropyl)-1-piperazinyI]-diphenyl	98
4,4'-Di-[4-(3-methoxypropyl)-1-piperazinyI]-di-3,3'-dimethoxy- phenyl	99
4,4'-Dimorpholino-diphenyl	99
6,6'-Bis-(dimethylamino)-3,3'-dipyridyl	100

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktsapparat nach Lindström bestimmt und sind nicht korrigiert. (Angabe in °C)

UV-Spektren: Die Aufnahme der Elektronenspektren erfolgte mit dem Zeiss Photometer M 4 Q II und dem Beckman DB-G im jeweils angegebenen Lösungsmittel.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin - Elmer Spectrophotometer 237 bzw. 421 aufgenommen.

¹H-NMR-Spektren: Als Aufnahmegeräte dienten das A 60 A und das XL - 100 der Fa. Varian unter Verwendung des jeweils angegebenen Lösungsmittels und Tetramethylsilan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist in der δ -Skala angegeben.

¹³C-NMR-Spektren: Als Aufnahmegerät diente das XL - 100 der Fa. Varian unter Verwendung des angegebenen Lösungsmittels und Dioxan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist auf Tetramethylsilan bezogen.

ESR-Spektren ^{+) :} Die Spektren wurden mit einem hochauflösenden AEG 12 X Gerät aufgenommen.

Massenspektren: Die Massenspektren wurden mit einem CH 7 Varian Mat Gerät ermittelt. Die Substanzen wurden in einer TO 4 Ionenquelle ver-

^{+) Herrn Prof. Dr. H. Kurreck im Institut für Organische Chemie der FU Berlin danke ich für die Aufnahme und Diskussion der ESR-Spektren.}

dampft, die Ionisationsspannung betrug 70 eV. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden mit einem MS 711 Varian Mat aufgenommen ⁺⁾ .

Dünnschichtchromatogramme: Es wurden Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck verwendet.

Die Verbrennung der Substanzen zur Bestimmung der C, H und N Werte erschien nicht sinnvoll, da der prozentuale Unterschied an C, H und N zwischen Ausgangssubstanz und dimerer Verbindung so gering ist, daß er innerhalb der Fehlergrenze der jeweils korrespondierenden Verbindungen liegt.

⁺⁾ Frau Töpfer im Institut für Organische Chemie der TU Berlin danke ich für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren und Herrn Prof. Schumann für die Diskussion derselben.

Darstellung von AusgangsverbindungenN-Methylindolin (1) nach einer Vorschrift von Behringer ⁴⁾N-Acetylindolin (6) nach Bennett und Hafez ³⁹⁾O₄O-Diacetylajmalin (7) nach Anet et al. ¹⁶⁾N-Acetyloxindol (11) nach Suida ¹⁷⁾

Für die Überlassung folgender Substanzen danke ich den genannten Firmen:

Sandosten [®] (15)

Fa. Sandoz AG , Nürnberg

Euraxil [®] (25)

Fa. Dr. Karl Thomae , Biberach a. d. Riss

Tonofal [®] (26)

Fa. Byk - Essex , München

Larylin [®] (29)

Fa. Beiersdorf AG , Hamburg

Ansiv [®] (30)

Fa. Abbott Lab. , North Chicago , USA

Thyreocordon [®] (39)

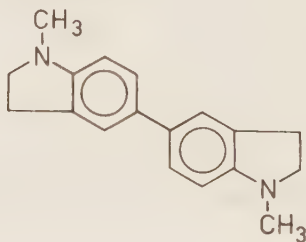
Fa. Byk - Gulden , Konstanz

Isopropylantipyrin (41) Fa. Hoffmann - La Roche AG , Grenzach

39) G. M. Bennett, M. M. Hafez, J. chem. Soc. (London) 1941 , 287

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Dimeren:

1g der jeweiligen Substanz wird in 30ml Lösungsmittel gelöst und unter Eiskühlung mit dem jeweiligen Oxidationsmittel versetzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird mit dem entsprechenden Fällungsmittel versetzt, und der Niederschlag abgesaugt. Mit einer 10%igen Lösung von SnCl_2 in konzentrierter Salzsäure wird der Niederschlag reduziert, soweit nicht bereits SnCl_2 -Lösung als Fällungsmittel verwendet wurde. Der Niederschlag wird mit NaOH 40% und Wasser in Lösung gebracht und mit CHCl_3 extrahiert. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen.

N,N'-Dimethyl-5,5'-biindolin (2)

Gelbbraunes Pulver

Schmp.: 155° $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (264,4) $\text{UV}_{\text{max}} = 304 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 264 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%Oxidationsmittel: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$

Reaktionszeit: 15 Minuten

Fällungsmittel : SnCl_2 -Lösung

Ausbeute: 20% d. Th.

 R_F (Petroläther): 0,12

(N-Methylindolin: 0,39)

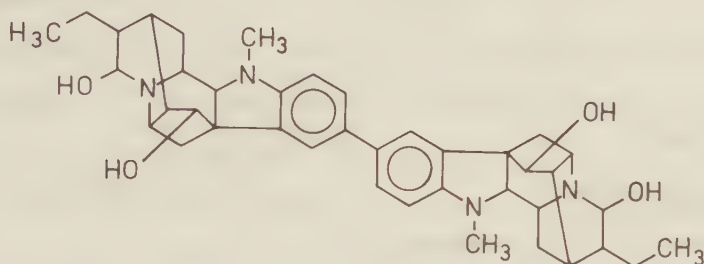
IR: (KBr) cm^{-1} 2920, 2850, 2800, 1610, 1490, 1440, 1420, 1360, 1290, 1260, 1210,

1190, 1170, 1120, 1090, 1050, 1020, 985, 950, 930, 880, 860, 795, 740

NMR: (Aceton- d_6) ppm m 7,4 - 7,1 (4), d 6,53 (J=8) (2), t 3,28 (4)
t 3,05 (4), s 2,77 (6)

MS: M^+ 264(10), 249(3), 234(2), 165(2), 118(100) m/e(%)

10,10'-Biajmalin (5)



Gelbes Pulver

Schmp.: über 300°

$C_{40}H_{50}N_4O_4$ (650,9)

UV_{max} = 273 nm (Äthanol)

Molekulargewicht: 650 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 30 Minuten

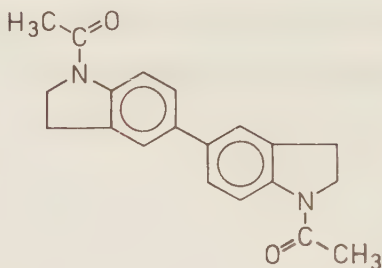
Fällungsmittel : Aceton

Ausbeute: 9% d. Th.

R_F (Butanol-Eisessig-Petroläther- H_2O 8:4:5:2): 0,07 (Ajmalin 0,43)

IR: (KBr) cm^{-1} 3400, 2920, 2850, 1600, 1450, 1370, 1340, 1290, 1270, 1210, 1170,
1100, 1030, 980, 950, 900, 830, 785, 750, 730, 700

MS: M^+ 650, 588, 586, 533 m/e

N,N'-Diacetyl-5,5'-biindolin

Gelbes Pulver

Schmp.: über 300°

 $C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,4) $UV_{max} = 308 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 320 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 5 Minuten

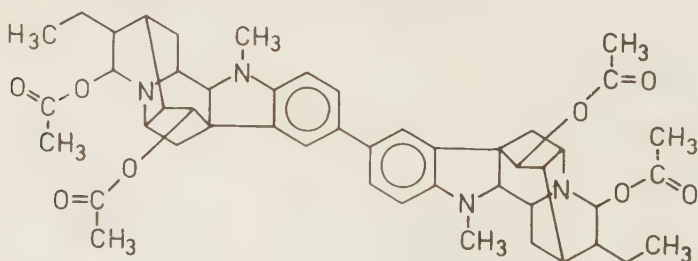
Fällungsmittel : Aceton

Ausbeute: < 5% d. Th.

 R_F (Aceton): 0,0

(N-Acetylintolin 0,47)

IR: (KBr) cm^{-1} 3410, 2960, 2920, 2850, 1650, 1600, 1470, 1410, 1380, 1310,
1250, 1160, 1115, 1100, 910, 830, 750

MS: M^+ 320(100), 278(81), 236(62), 235(56), 208(21), 165(6) m/e (%)O,O,O',O'-Tetraacetyl-10,10'-biajmalin (8)

Gelbes Pulver

Schmp.: über 300°

$C_{48}H_{58}N_4O_8$ (819,0)

 $UV_{max} = 296 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 818 (Massenspektrum)

 Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

 Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel : Aceton

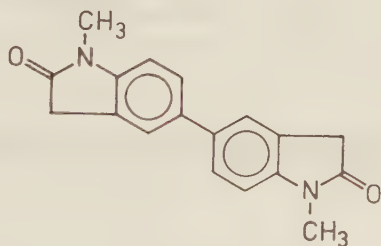
Ausbeute: 5% d. Th.

 R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 4:2:1): 0,51 (O,O-Diacetylajmalin 0,63)

 $IR: (KBr) \text{ cm}^{-1}$ 3420, 2950, 1730, 1610, 1460, 1360, 1220, 1080, 1020, 1000, 950, 890, 800, 750

 $MS: M^+$ 818(7), 776(7), 774(7), 734(4), 732(5), 604(7), 590(8), 589(8), 182(28), 144(50), 72(100) m/e (%)

N,N'-Dimethyl-5,5'-bioxindol



Gelbes Pulver

 Schmp.: 185° (Zersetzung)

 $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292,5)

 $UV_{max} = 288 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 292 (Massenspektrum)

 Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

 Oxidationsmittel: $K_2Cr_2O_7$

Reaktionszeit: 5 Minuten

 Fällungsmittel : $SnCl_2$ -Lösung

Ausbeute: 21% d. Th.

 R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 4:2:1): 0,64 (N-Methyloxindol 0,71)

 $IR: (KBr) \text{ cm}^{-1}$ 3400, 3050, 2930, 1700, 1610, 1480, 1450, 1400, 1330, 1240, 1200, 1120, 1080, 1010, 940, 900, 800, 750

MS: M^+ 292(100), 264(35), 263(27), 236(22), 235(23), 220(15),
207(22), 192(6), 165(23), 118(36), 117(25) m/e(%)

Oxidation von N-Methyloxindol (bis blau)

1g N-Methyloxindol wird in 30ml 50%iger H_2SO_4 gelöst und unter Eiskühlung mit $K_2Cr_2O_7$ versetzt. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird die intensiv blaue Lösung mit einer Lösung von $SnCl_2$ in konz. HCl reduziert, wobei bei Entfärbung eintritt. Die Lösung wird mit Natronlauge alkalisiert und mit $CHCl_3$ extrahiert. Der Extrakt wird mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

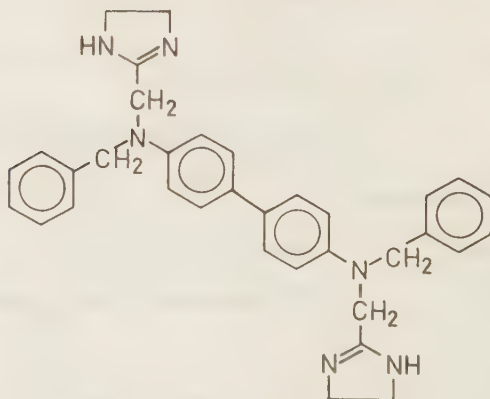
Substanzgemisch (monomer, dimer, trimer)

R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 4:2:1): 0,71 - 0,64 - 0,58

(N-Methyloxindol 0,71) (N,N'-Dimethyl-5,5'-bioxindol 0,64)

MS: M^+ 437, 318, 292 m/e

N,N'-Dibenzyl-N,N'-di-(2-imidazolyl-methyl)-4,4'-diamino-diphenyl



Weißes Pulver

Schmp.: 156°

 $C_{34}H_{36}N_6$ (528,7) $UV_{max} = 304 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 528 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%Oxidationsmittel: $K_2Cr_2O_7$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel : $SnCl_2$ -Lösung

Ausbeute: 11% d. Th.

 R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 4:2:1): 0,34

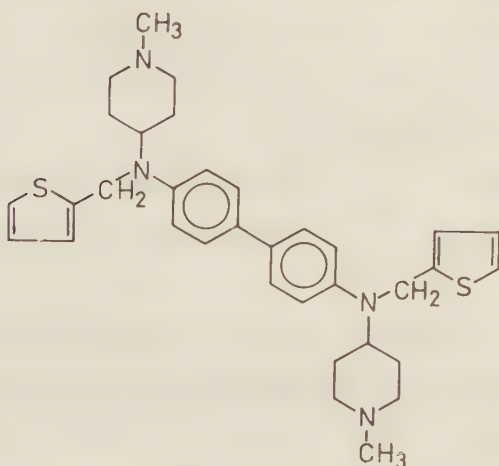
(2-(N-Phenyl-N-benzyl-aminomethyl)-imidazolin 0,5)

IR: (KBr) cm^{-1} 3400, 2920, 2860, 1600, 1490, 1440, 1370, 1340, 1270, 1200,
1020, 980, 930, 800, 720, 690

NMR: (100 MHz - CF_3COOH) ppm s 8,23 (2), d 7,86 (4), d 7,65 (4),
m 7,5 - 7,3 (10), s 5,12 (4), s 5,03 (4), s 4,0 (8)

MS: M^+ 528(9), 446(9), 445(17), 363(13), 362(34), 361(28), 360(25),
272(9), 271(17), 152(8), 91(32), 85(10), 84(100) m/e(%)

N,N'-Di-(2'-thienyl)-N,N'-di-(1-methyl-4-piperidinyI)-4,4'-diamino-diphenyl



Braunes Pulver

Schmp.: über 300^O $C_{34}H_{42}N_4S_2$ (570,9) $UV_{max} = 287 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 570 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel : Aceton

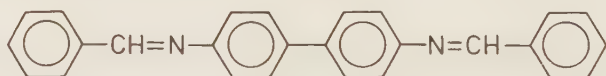
Ausbeute: < 5% d. Th.

 R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 8:3:4): 0,0

(1-Methyl-4-[N-(2'-thenyl)-anilino]-piperidin 0,4)

IR: (KBr) cm^{-1} 3400,2945,2890,2020,1605,1480,1370,1350,1270,1230,
1110,805,760,690

MS: M^+ 570(5), 475(35), 474(63), 379(55), 378(68), 377(63), 376(63)
281(55), 184(45), 152(13), 97(100), 82(65) m/e (%)

N,N'-Dibenzyliden-4,4'-diamino-diphenyl

Blaues Pulver

Schmp.: über 300^O $C_{26}H_{20}N_2$ (360,5) $UV_{max} = 272 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 360 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: Eisessig

Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 10 Minuten

Fällungsmittel : H_2SO_4 50%

Ausbeute:<5% d. Th.

 R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 8:3:4): 0,0 (Benzylidenanilin 0,51)

IR: (KBr) cm^{-1} 3400,2920,2860,1620,1550,1490,1400,1300,1230,1010,
800,740

MS: M^+ 360(67), 359(100), 358(48), 281(20), 272(28), 256(29), 255(20),
180(36), 179(41), 153(33), 152(64), 151(40), 78(30), 77(30)

Oxidation von m-Chlor-N,N-dimethylanilin

Die Aufarbeitung geschieht nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $K_2Cr_2O_7$

Reaktionszeit: 5 Minuten

Fällungsmittel : $SnCl_2$ -Lösung

Das erhaltene dunkle Öl wird am Ölpumpenvacuum bei 10^{-2} Torr destilliert.

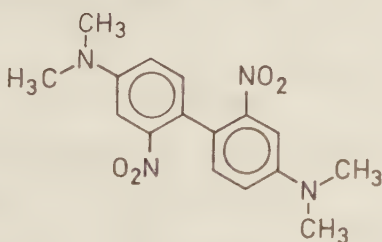
Bei 50° geht ein farbloses Öl über.

R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 8:3:4): 0,74 - 0,87 (Monomer 0,74)

MS: M^+ 312, 310, 308, 289, 273, 260, 258, 257, 219, 206, 205, 204, 185,
182, 170, 157, 155 m/e

Molekulargewicht: Monomer 155, Dimer 308

2,2'-Dinitro-4,4'-bis-(dimethylamino)-diphenyl



Rote Nadeln (Äthanol)

Schmp.: 233°

$C_{16}H_{18}N_4O_4$ (330,5)

$UV_{max} = 261 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 330 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $K_2Cr_2O_7$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel : $SnCl_2$ -Lösung

Ausbeute: < 5% d. Th.

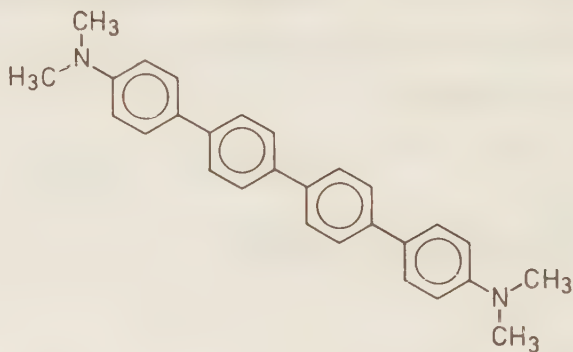
R_F (Aceton-Äthanol- NH_3 4:4:2): 0,79 (N,N-Dimethyl-m-nitroanilin 0,73)

IR: (KBr) cm^{-1} 3100, 2900, 2825, 1620, 1515, 1440, 1350, 1230, 1180, 1060,
1000, 960, 865, 820, 795, 760

NMR: (CF_3COOH) ppm s 8,75 (2), d 8,25 (J=9) (2), d 7,72 (J=9) (2),
s 3,67 (12)

MS: M^+ 330(75), 300(22), 284(17), 266(80), 254(93), 239(83), 223(38),
210(40), 195(38), 142(100), 128(75), 127(90), 85(45), 83(70) m/e (%)

p,p'-Bis-(dimethylamino)-terphenyl



Gelbes Pulver

Schmp.: über 300°

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2$ (392,5)

Molekulargewicht: 392 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Reaktionszeit: 20 Minuten

Fällungsmittel : Aceton

Ausbeute: < 5% d. Th.

R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 4:2:1): 0,52 (N,N-Dimethyl-4-biphenylamin 0,60)

MS: M^+ 392(12), 225(34), 213(97), 212(78), 198(78), 152(100) m/e (%)

Oxidation von Diaethylcarbanild

Die Aufarbeitung geschieht nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Reaktionszeit: 10 Minuten

Fällungsmittel : SnCl_2 -Lösung

Hellgelbes Pulver

Schmp.: 112°

Substanzgemisch aus $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ (534,7) und $\text{C}_{51}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_3$ (801,1)

Ausbeute: 7% d. Th.

MS: (Hochauflösung)

Substanz:	Berechnet:	Gefunden:
$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$	534,2994	534,3023
$\text{C}_{51}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_3$	800,4414	800,4511

4,4'-Di-(4-methyl-1-piperaziny)-diphenyl

Braunes Pulver

Schmp.: über 300°

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4$ (350,5)

$\text{UV}_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 350 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel : SnCl_2 -Lösung

Ausbeute: 90% d.Th.

Die Aufarbeitung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift, jedoch entfällt die Extraktion, da die Substanz bereits bei der Alkalisierung ausfällt.

R_F (Butanol-Eisessig- H_2O 8:3:4): 0,06 (N-Methyl-N'-phenyl-piperazin 0,73)

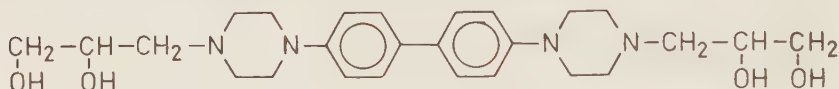
IR: (KBr) cm^{-1} 3400,3020,2850,2040,1600,1495,1460,1240,1160,960,930,810

MS: M^+ 350(100), 348(35), 335(18), 280(40), 279(39), 265(40), 208(49),

194(38), 180(30), 165(20), 152(52), 148(40), 120(55), 77(37),

71(85), 70(89) m/e (%)

4,4'-Di-[4-(2,3-dihydroxypropyl)-1-piperazinyl]-diphenyl



Weißes Pulver

Schmp.: über 300⁰

$C_{26}H_{38}N_4O_4$ (470,6)

$UV_{max} = 283 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 470 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $K_3[Fe(CN)_6]$

Reaktionszeit: 150 Minuten

Fällungsmittel: Eisessig

Ausbeute: < 5% d. Th.

R_F (Aceton-Äthanol- NH_3 2:2:1): 0,54

(N-Phenyl-N'(2,3-dihydroxypropyl)-piperazin 0,66)

IR: (KBr) cm^{-1} 3350,2930,2820,1600,1495,1440,1380,1300,1220,1000,

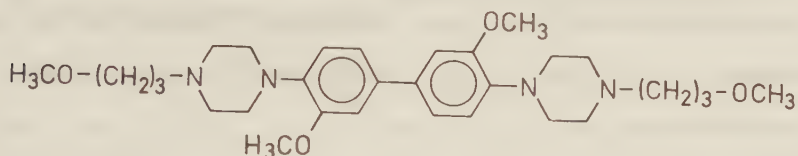
910,805

MS: M^+ 470(6), 409(5), 396(8), 362(10), 335(7), 322(9), 320(12),

235(10), 223(28), 209(14), 208(19), 207(13), 180(15), 174(12),

152(50), 131(15), 91(28), 77(30), 70(100) m/e (%)

4,4'-Di-[4-(3-methoxypropyl)-1-piperazinyl]-di-3,3'-dimethoxy-phenyl



Weißes Pulver (Äthanol)

Schmp.: 104⁰

C₃₀H₄₆N₄O₄ (526,7)

UV_{max} = 287 nm (Äthanol)

Molekulargewicht: 526 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H₂SO₄ 50% - Eisessig 1:1 Oxidationsmittel: K₃[Fe(CN)₆]

Reaktionszeit: 60 Minuten

Fällungsmittel : Aceton

Ausbeute: < 5% d. Th.

R_F (Butanol-Eisessig-H₂O 4:2:1): 0,10

(N-(o-Methoxyphenyl)-N'-(3-methoxypropyl)-piperazin 0,31)

IR: (KBr) cm⁻¹ 3400, 2970, 2900, 1600, 1550, 1495, 1440, 1390, 1380, 1285,
1230, 1110, 1030, 1005, 980, 920, 845, 805, 735

NMR: (100 MHz - CCl₄) ppm m 7,0-6,7 (6), s 3,85 (6), t 3,35 (4),
s 3,26 (6), t 3,0 (8), t 2,55 (8), t 2,40 (4), m 1,72 (4)

MS: M⁺ 526(40), 524(20), 511(5), 494(10), 467(15), 452(8), 439(5),
424(5), 398(10), 383(8), 338(7), 323(7), 267(15), 204(15),
111(15), 97(20), 85(20), 83(20), 70(100) m/e (%)

4,4'-Dimorpholino-diphenyl



Gelbweißes Pulver

Schmp.: über 300⁰

C₂₀H₂₄N₂O₂ (324,4)

UV_{max} = 295 nm (Äthanol)

Molekulargewicht: 324 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: H_2SO_4 50%

Oxidationsmittel: $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Reaktionszeit: 30 Minuten

Fällungsmittel: SnCl_2 -Lösung

Ausbeute: $\leq 5\%$ d. Th.

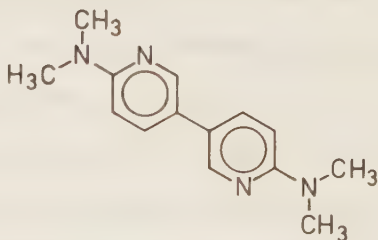
R_F (Aceton-Äthanol- NH_3 2:2:1): 0,77 (N-Phenylmorpholin 0,70)

IR: (KBr) cm^{-1} 2955, 2860, 2830, 1595, 1485, 1430, 1370, 1310, 1290, 1250,
1215, 1105, 1060, 1040, 1010, 910, 815

NMR: (100 MHz - CDCl_3) ppm d 7,53 (J=4,5) (4), d 7,15 (J=4,5) (4),
t 4,0 (8), t 3,28 (8)

MS: M^+ 324(100), 266(55), 208(80), 180(16), 152(46), 120(22),
104(27), 77(20) m/e(%)

6,6'-Bis-(dimethylamino)-3,3'-dipyridyl



Hellbraunes Pulver

Schmp.: über 300°

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (242,3)

$\text{UV}_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ (Äthanol)

Molekulargewicht: 242 (Massenspektrum)

Lösungsmittel: Acetonitril

Oxidationsmittel: Elektrischer Strom^{+))}

Reaktionszeit: 120 Minuten

^{+))} Herrn Dr. Junghans bei der Fa. Schering AG danke ich für die Durchführung der elektrischen Oxidation.

Nach der Oxidation wird mit einer Lösung von 10% SnCl_2 in konz. HCl versetzt und das organische Lösungsmittel abgezogen. Die salzsaure Lösung wird mit 40%iger Natronlauge alkalisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Der CHCl_3 -Extrakt wird mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: < 5% d. Th.

R_F (Methanol-Chloroform-Aceton NH_3 1:1:1:0,01): 0,0

(2-Dimethylaminopyridin 0,66)

MS: M^+ 242(100), 228(77), 227(98), 213(90), 199(77), 198(64), 184(90),
170(90), 155(64), 121(83), 107(90), 97(81), 93(88), 85(90),
83(83), 79(88), 78(93) m/e(%)

Lebenslauf

Am 13. Oktober 1943 wurde ich als zweites Kind des Apothekers Egon Bergen und seiner Ehefrau Gertrud geb. Hennecke in Celle geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich dort die Volksschule und im Anschluß für neun Jahre das Gymnasium Ernestinum, an dem ich im Februar 1963 die Reifeprüfung bestand.

Von April 1963 bis März 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Apotheke am Steintor in Braunschweig legte ich im Februar 1966 die Pharmazeutische Vorprüfung ab. Für ein Jahr arbeitete ich in der Stern Apotheke in Celle und begann im Sommersemester 1967 an der Freien Universität Berlin das Pharmaziestudium, das ich im April 1970 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Im Juni 1970 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin mit der vorliegenden Dissertation.

Die Approbation als Apotheker erhielt ich im August 1972.

